MMW 17/1957

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: Hans Spatz und Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1 / **Verlag: J. F. Lehmann,** München 15, Paul-Heyse-Straße 26

MÜNCHEN, 3. MAI 1957 **99. JAHRGANG · HEFT 18**

Der Mensch in der modernen Medizin*)

von F. BUCHNER

Zusammenfassung: 1. Der Mensch ist Teil des Kosmos. Er ist also wie alles Lebendige einem radikalen Stoffwandel unterworfen, zugleich aber bis in den Bereich der Makromoleküle durchformt. Erbgefüge und Umwelteinwirkungen tragen, lenken und prägen die menschliche Leiblichkeit. Zahlreiche Krankheiten sind in diesen kosmischen Gesetzlichkeiten naturhaft grundgelegt. 2. Der Mensch ist unauflösbare Einheit von Seele und Leib. Dementsprechend können tiefenseelisch feststellbare Störungen des Menschen sich in organischen Funktionsstörungen, z. T. auch in strukturzerstörenden Krankheiten äußern. Andererseits manifestieren sich naturhaft-leibliche Krankheiten in seelischen Störungen. Moderne Medizin und christliche Theologie stimmen in ihren Aussagen über die Leib-Seele-Einheit des Menschen in vielem Wesentlichen überein.

Summary: 1. The human being is part of the universe. He is therefore like all living matter subject to radical substantial alterations. Hereditary and milieu influences carry, lead and coin the physical form. Numerous illnesses are naturally based on the law of the universe. 2. The Human being is an indestructable unity of soul and body. In correspondence herewith emotional disturbances can manifest themselves and become apparent in organic functional disturbances. The views of modern medicine and Christian theology agree in many respects on the unity of body and soul.

Résumé: 1° L'homme est une partie de l'univers. Il est, par conséquent, comme toute matière vivante, sujet à des transformations matérielles radicales. Les influences héréditaires et ambiantes portent, commandent et empreignent la corporalité humaine. Nombre de maladies sont ancrées naturellement dans ces lois de l'univers. 2° L'homme est une unité indissoluble de l'âme et du corps. Par conséquent, des troubles émotifs peuvent se manifester par des troubles fonctionnels organiques, en partie aussi par des maladies destructives. D'autre part, des maladies physiques se manifestent par des troubles physiques. Par rapport à l'unité de l'âme et du corps, les conceptions de la médecine moderne et de la théologie chrétienne concordent sous maint rapport essentiel.

I.

Der Anteil der Medizin an einer Aussage über den Menschen datiert nicht erst seit unseren Tagen. Nicht unsere Zeit hat die Anthropologie neben der Krankheitslehre und der Lehre von den Heilmethoden als ein zentrales Thema der Medizin entdeckt. Sondern seit es eine wissenschaftliche Medizin gibt, d. h. seit der **griechischen Antike,** ist die Aussage über den Menschen der geistige Hintergrund aller großen Entwicklungen in der Medizin gewesen. Nicht ein theoretischer Philosoph hat als erster die folgenschwere Aussage getan, „daß der Mensch sich von den übrigen Wesen dadurch unterscheidet, daß er allein denkt", sondern (nach *Theophrast)* der Arztphilosoph *Alkmaion* im 6. Jahrhundert v. Chr., und zwar auf Grund seiner funktionell-morphologischen Untersuchungen über das Gehirn. Erst recht ist die Medizin des *Hippokrates,* des großen griechischen Arztes im 5. Jahrhundert v. Chr., ein entscheidender Beitrag zu einer Lehre vom Menschen.

Das **Mittelalter** hat die Medizin auf seine Weise anthropologisch unterbaut. Es hat sie im 12. Jahrhundert aus den weit älteren Medizinschulen in die damals begründeten ersten Universitäten aufgenommen und als die Lehre vom Heil des menschlichen Leibes, vom naturhaften Heil des Menschen, in die besondere Nähe der Theologie, der Lehre vom gnadenhaften Heil des Menschen, gerückt (nach *Mirgeler).*

Auch das **19. Jahrhundert** hat unverkennbar seiner Medizin eine besondere Aussage über den Menschen zugrunde gelegt. Indem sich in der Zeit nach der Romantik die Verwurzelung der Medizin in den Naturwissenschaften immer mehr verfestigte, hat sich die Medizin dieses Jahrhunderts in weiten Bereichen darum bemüht, den Menschen ausschließlich als eine unter anderen Naturerscheinungen zu deuten. Diese Sicht wurde ihr an der Schwelle des Jahrhunderts programmatisch von der Naturphilosophie mit auf den Weg gegeben, und zwar von dem Philosophen, der die tiefste Wirkung auf die erste Generation der naturwissenschaftlich gerichteten Medizin des 19. Jahrhunderts ausgeübt hat, von *Schelling.* In seinem „System der Philosophie" sagt der junge *Schelling* 1801 vom Menschen: „Der potenzierteste positive Pol der Erde ist das Gehirn der Tiere und unter diesen das des Menschen. Das erste ruhende Tier stellt die bereits ganz aus sich selbst herausgekommene Erde dar. Mit der vollkommensten Gehirn- und Nervenmasse aber ist ihr Innerstes entfaltet und das Reinste, das die Erde gleichsam der Sonne als Opfer darbringen kann. — Wie die Pflanze in der Blüte sich schließt, so die ganze Erde im Gehirn des Menschen, welches die höchste Blüte der ganzen organischen Metamorphose ist."

In der Schellingschen Konzeption wird also alles Lebendige als eine große Metamorphose gesehen, als die in immer neuen organischen Gestalten sich vollziehende Selbstentfaltung der Natur, und der Mensch wird ausschließlich als die höchste Stufe dieser Selbstentfaltung gedeutet. In diesem religiös-philosophischen Mythos von der Gottnatur und der Weltseele und von ihrer höchsten Inkarnation im Menschen ahnen wir schon das Heraufkommen einer Philosophie in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts, in der sich das Bild des Menschen in einem materialistischen Monismus auflöst.

Daß diese Deutung der Welt und des Menschen im 19. Jahrhundert auch viele Ärzte in ihren Bann gezogen hat, ist nicht zu leugnen. Von einer Verallgemeinerung dieser Denkrichtung in den Naturwissenschaften und in der wissenschaftlichen Medizin des 19. Jahrhunderts kann aber nicht die Rede sein. Ich darf dazu die folgenden Sätze von *Karl Barth* aus dem 6. Bande seiner Dogmatik zitieren: „Der Materialismus des mittleren und späteren 19. Jahrhunderts war nur sehr bedingt das Ergebnis der modernen Naturwissenschaft. Und es ist wahr, daß Träger allererster naturwissenschaftlicher Namen, wie *Rudolf Virchow, Emil Dubois-Reymond, Wilhelm Wundt,* die sich in jüngeren Jahren scheinbar oder auch wirklich im Sinne des Materialismus hatten vernehmen lassen, später in

*) Vortrag gehalten vor Ärzten und Theologen am 5. April 1957 in München. Herrn Professor Stoevesand, Bremen, in herzlicher Verehrung.

aller Öffentlichkeit von seiner Systematisierung und Dogmatisierung abrückten" (S. 463).

Erst recht hat die **Medizin unseres Jahrhunderts** sich mehr und mehr von allen solchen Grenzüberschreitungen distanziert. So hat *Ludwig Aschoff* 1926 gesagt:

„Wir Ärzte und Mediziner, die wir uns von der großen Welle der natürlichen Schöpfungsgeschichte *Haeckels* so lange tragen ließen, bis sie zu Schaum zerrann, fühlen heute mehr als viele andere Kreise das Bedürfnis zur klaren Scheidung der Wissenschaft von der Religion und sind bescheiden genug geworden, unsere Unvollkommenheit dem religiösen Problem gegenüber zu bekennen." Und in einem weitausholenden Vortrag „Die Stellung der Naturwissenschaften zur Religion" hat er 1927 betont: „Kommt der von falschen Voraussetzungen ausgehende, im Irrtum geschaffene Gegensatz zwischen Religion und Naturwissenschaft zur Ruhe, so werden die Kräfte für ein neues Zeitalter religiösen Lebens frei."

Wir wollen auch nicht übersehen, daß die naturwissenschaftlich verobjektivierende Medizin des 19. Jahrhunderts in einem Teil ihrer Methoden eine sehr ursprügliche Form der Begegnung zwischen dem Arzt und dem Kranken von großer anthropologischer Bedeutung entwickelt hat. Ich meine die Tatsache, daß das 19. Jahrhundert vor allen anderen sich in seiner Diagnostik um eine verobjektivierende Anwendung der fünf Sinne bemüht hat. Das Auge, das Ohr, das Getast, der Geschmack, der Geruch wurden in dieser Zeit systematisch in den Dienst der Diagnosestellung genommen und zu wichtigen Erfahrungspforten der Medizin entwickelt. Zugleich aber wurden diese sinnenhaften Beziehungen zwischen dem Arzt und seinen Kranken zu wortlosen Zeichen menschlich-helfender Verbundenheit. So ist seit *Laënnecs* Schrift über die Auskultation 1819 der über das Herz des Kranken gebeugte Arzt zugleich das große Symbol für das naturwissenschaftlich exakte Abhören der Herztöne des Kranken wie für das sympathetische Hineinhorchen des Arztes in die Nöte dieses Herzens. Wer wollte in dieser objektiv-subjektiven Begegnung das eine von dem anderen trennen und den bedeutenden anthropologischen Gehalt dieser Methoden verkennen (vgl. Gg. Volk [1949]).

II.

Wenden wir uns nach diesem geschichtlichen Rückblick der Medizin unserer Tage zu, so können wir feststellen, daß sie zwei anthropologisch bedeutungsvolle Erkenntnisse mit immer größerer Klarheit entwickelt hat. Die erste dieser Erkenntnisse können wir in der These zusammenfassen: der Mensch ist Teil des Kosmos. Die im Kosmos geltenden Naturgesetze gelten auch für den Menschen und entscheiden in weiten Bereichen über Gesundheit und Krankheit des Menschen.

Wollen wir der Zuordnung des Menschen zum Kosmos ansichtig werden, so ist es notwendig, daß wir uns einge naturhafte Grundlagen menschlichen Daseins vergegenwärtigen. Daß diese Sicht und die darin eingeschlossene Teilaussage über den Menschen auch vor der Theologie als legitime Aussage bestehen kann, bestätigt uns kein Geringerer unter den modernen Theologen als *Karl Barth*, wiederum im 6. Bande seiner Dogmatik, mit folgenden Worten: „Daß das Phänomen Mensch auch einfach als ein in der Zeit ablaufender organisch-chemisch-physikalischer Prozeß verstanden werden kann und muß, läßt sich in naturwissenschaftlicher Sicht ohne weiteres einleuchtend machen" (S. 149).

1. In der Tat hat die moderne Medizin das **Prozeßhafte des organischen Geschehens am Menschen** seit dem 19. Jahrhundert immer mehr in den Vordergrund gerückt. In der modernen Biochemie kam sie unter Anwendung von radioaktiven Isotopen, also von radioaktiven Atomen abweichenden Atomgewichtes, zu dem Ergebnis, daß der gesamte Bestand an organischen Stoffen fast in allen Strukturen unserer Leiblichkeit fortgesetzt einem radikalen Wechsel unterworfen ist, und daß wir in einer relativ kurzen Frist unsere Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratstoffe, unsere Fermente und Hormone, unsere Salze und Ionen radikal austauschen, daß wir also im Stofflichen unseres Leibes morgen nicht mehr sind, was wir gestern waren. So hatte es vorübergehend den Anschein, daß das menschliche organische Leben wie das jedes Tieres radikal in einen Strom von Stoffen aufgelöst sei, bei dem der Einstrom durch Nahrungsaufnahme und Einatmung, der Ausstrom durch Exkretionen und Ausatmung garantiert ist. Aber schon die bisherige Biologie hatte ja gezeigt, daß in diesem Stoffstrom fortgesetzt eine bestimmte **Gestalt** verwirklicht und erhalten wird, daß also in der **Gestaltung** des Menschen eine bestimmte kosmisch-logische Ordnung und Lenkung des Stoffstromes am Werke ist. Immerhin konnte in der Zeit des Lichtmikroskopes mit gutem Grund die Meinung vertreten werden, daß in den Zellen, insbesondere in ihrem Zytoplasma, welches den Kern der Zelle umgibt, eine solche Ordnung nicht mehr bestehe, und daß in dieser Dimension ein amorphes, unstrukturiertes Substrat vorläge. Das war deshalb nicht unwahrscheinlich, weil sich am Zytoplasma die wichtigsten Stoffumsetzungen vollziehen, die Dynamik des Stoffwandels also am intensivsten ist.

Die moderne elektronenmikroskopische Physiologie und Pathologie der Zelle, mit deren Erforschung wir uns auch an unserem Institut beschäftigen, hat aber gerade das Gegenteil bewiesen. Bei Vergrößerungen der Zelle im Maßstab 1 : 50 000 bis 1 : 200 000 und darüber ließ sich eine ans Wunderbare grenzende Feinstruktur dieses Zytoplasmas aufdecken. Insbesondere erkennen wir elektronenmikroskopisch an den im Lichtmikroskop eben noch sichtbaren Mitochondrien feinste lamelläre Unterstrukturen, die wir als die geordnete Aneinanderreihung für den Zellstoffwechsel entscheidender Fermente ansehen müssen.

Menschliches Leben heißt also nach diesen Beobachtungen, in Übereinstimmung mit tierischem Leben, bis in die Dimension der Makromoleküle (*H. Staudinger* [1947]) eine ständige Erneuerung und Erhaltung bestimmter Strukturen und Formen unter unaufhörlichem radikalem Stoffaustausch. Es ist also falsch, menschliches und tierisches Leben in einen radikalen Dynamismus aufzulösen, wie es vorübergehend die Tendenz der Naturwissenschaft gewesen ist. Die Dynamik des Lebendigen muß vielmehr immer zugleich mit der Formung und der Durchformtheit und der unbedingten Erhaltung der Form zusammen gesehen werden. Leben vollzieht sich also, auch für den Menschen, nur in der Einheit intensiver stofflicher Bewegung und höchster Formstrenge, also in der unauflösbaren Einheit von Werden und Sein.

Das wird uns noch besonders verdeutlicht, wenn wir feststellen, wie sehr uns **Krankheit als Auflösung der Formen** im menschlich Organischen begegnen kann. Werden z. B. durch ein bestimmtes von außen eingedrungenes oder eingeführtes Gift die Oxydationen in den Parenchymstrukturen der Leber gehemmt, so sehen wir alsbald im Verlaufe von Stunden, wie sich mehr und mehr die Feinstrukturen der Lebermitochondrien im elektronenmikroskopischen Bild auflösen, so daß schließlich nur noch die leeren Hülsen dieser Mitochondrien übrigbleiben, und wie die feinen Lamellen, in denen die Fermente der Zelle sinnvoll vereinigt sind, radikal zur Auflösung kommen. Das konnten wir in eben abgeschlossenen Untersuchungen von *Mölbert* klar beobachten. Auch für den Herzmuskel konnte sie feststellen, daß z. B. unter der Wirkung akuten exogenen Sauerstoffmangels an den Mitochondrienstrukturen der Schaden beginnt und eine Auflösung ihrer Lamellen in immer kleinere Fragmente eintritt, so daß schließlich auch die Muskelfasern ihre Struktur einbüßen. Sterben auf diese Weise in der Leber oder im Herzmuskel die Parenchymzellen ab, so dokumentiert sich der Tod dieser Zellen in einem radikalen Strukturverlust; auch das elektronenmikroskopische Bild zeigt uns dann nur noch eine amorphe Masse.

Im Spiegel des Krankhaften wird uns also hier nochmals veranschaulicht, wie sehr das organisch Lebendige geformte Bewegung und bewegter Kosmos ist, wie sehr dagegen das organisch Tote formloses Chaos bedeutet.

2. Nicht immer wirken von außen eingedrungene Gifte unmittelbar strukturvernichtend. So kennen wir seit langem die **Sensibilisierung** des Menschen gegen bestimmte Erregerstoffe

mit dem Ergebnis, daß seine glatte, der willkürlichen Beeinflussung entzogene Muskulatur gesteigert reagiert. Der auf diese Weise umgestimmte Mensch manifestiert also eine **Allergie** gegen den Erregerstoff. So können bei fortdauernder Einwirkung bestimmter Erregerstoffe langdauernde Engerstellungen unserer Arterien (*Jijima*) und dadurch bewirkte Durchblutungsstörungen eintreten, so daß mehr oder weniger schwere Krankheiten die Folge sind. Bestimmte Fremdstoffe können aber auch an der glatten Muskulatur unserer Bronchien Verkrampfungen auslösen, wenn wir uns gegen sie sensibilisieren. So kann der Anfall von Asthma bronchiale entstehen. Wir verdanken *Hansen* in dem von ihm herausgegebenen Allergiebuch von 1957 eine klassische Darstellung des modernen Wissens über das Bronchialasthma, insbesondere auch über seine Verursachung durch die sensibilisierende Wirkung von Fremdstoffen. Daß bei einmal gebahnter Asthmabereitschaft solche Zustände auch psychisch ausgelöst werden können, betont auch *Hansen*.

Wir erkennen also aus diesem Beispiel, daß der Mensch in seiner Partnerschaft zur Umwelt durch Erregerstoffe, aber auch durch andere in ihn eingedrungene Fremdstoffe, in seinem Leibverhalten grundsätzlich ein anderer werden kann.

3. Die prägende und umprägende Kraft der Umwelt auf den menschlichen Organismus wird uns aber besonders durch die modernen Erkenntnisse über die **Mittlerschaft der Drüsen mit innerer Absonderung verdeutlicht.** Daß die Nebennieren und die Schilddrüse in ihrer Hormonbildung und ihrer Struktur ständig von der Umwelt her beeinflußt werden, zeigen uns u. a. alle neueren Untersuchungen über die Antwort der beiden Hormondrüsen auf die akute Kältebelastung unseres Organismus. Dabei vollzieht sich in sinnvoller Anpassung an die Kälteeinwirkung eine Mehrausschüttung ihrer Hormone, die sich bis zur völligen Strukturänderung der beiden Organe auswirken kann. Sinnvoll ist dieser Vorgang dadurch, daß durch ihn die Verbrennungsprozesse und der Kohlenhydratumsatz gesteigert werden, dadurch aber auch die Wärmebildung, so daß wir der Gefahr einer Unterkühlung in der Regel entgehen.

Wie tief der umweltbedingte Mangel des Schilddrüsenhormons in den menschlichen Organismus eingreifen kann, zeigt uns das Krankheitsbild des Kretinismus infolge angeborenen Versagens der Schilddrüse. Wird bei diesem Zustand die leibliche Entwicklung des Kleinkindes sich selbst überlassen, so ist das Ergebnis eine Zwergwüchsigkeit und eine so starke Unterentwicklung des Gehirns, daß Schwachsinn und Idiotie die Folge sein können. Werden aber solchen Kindern vom ersten Lebensjahr an Schilddrüsenstoffe zugeführt, so kann die Entwicklung des Skelettes und des Gehirns sowie der gesamten Leiblichkeit völlig normal verlaufen. Ein körperlich und geistig vollreifer Mensch ist dann das Ergebnis (vgl. *Wieland*).

So zeigt die Physiologie und die Pathologie der Drüsen mit innerer Sekretion am eindringlichsten jene große Verfugung menschlicher und tierischer Leiblichkeit mit der naturgegebenen Umwelt. Wir erkennen an diesem Beispiel ganz besonders als einen Wesenszug des Organischen, auch des menschlich Organischen, das unaufhörliche Getragensein unserer Leiblichkeit von den uns umgebenden naturhaften Mächten. Die prägende Kraft von Landschaft und Heimat im Bios des Menschen und die schicksalhafte Bedeutung dieser Mächte für unsere menschliche Selbstentfaltung ist also ein Faktor, den wir in keiner Anthropologie übersehen sollten.

4. Dem unaufhörlichen Dialog unserer Leiblichkeit mit der Umwelt ist die **Wirkung des stofflichen Erbgefüges** überwölbt. Dieses ist schon im Genom der befruchteten Eizelle verankert und in jedem daraus hervorgehenden Zellkern noch im reifen Organismus repräsentiert. Das Erbgefüge setzt sich in der Entwicklung und im reifen Leben des Organismus auch gegen die Umwelteinwirkungen durch, sofern diese keine Entwicklungshemmungen verursachen. Es prägt unserem Organismus bestimmte Erscheinungsmerkmale auf. Bei fehlerhaftem Erbgefüge führt es zu defektiven Merkmalen, welche die Gesundheit mehr oder minder schwer beeinträchtigen.

So bedeutet also, wenn wir das bisher Dargestellte noch einmal kurz zusammenfassen, die Zuordnung menschlicher Leiblichkeit zum Kosmos eine radikale Unbeständigkeit des Stoffbestandes unseres Organismus, aber im unaufhörlichen Stoffstrom bis in die Dimension der Makromoleküle hinein eine strenge Durchformung des Organischen, deren Verfall den Partialtod organischer Strukturen bedingt. Das Eingefügtsein unserer Leiblichkeit in den Kosmos bedeutet also Teilhaben am Formlogos des Kosmos und dessen Verwirklichung in allen Teilstrukturen unseres Organismus, das Teilhaben an einem dem Kosmos immanenten Prinzip, das in ihm vor unserer Existenz schon vorgegeben ist und sich schon im Erbgefüge der befruchteten Eizelle als eine die künftige Entwicklung prägende Macht repräsentiert. Es bedeutet aber auch ab ovo die Entfaltung der leiblichen Individualität des Menschen, indem sich der in unserer Leiblichkeit gegründete Teil des Kosmos mit dem Beginn der Entwicklung und für die Dauer unseres ganzen Lebens zu dem Gesamtkosmos in Spannung und Auseinandersetzung begibt. So treten wir schon in unserer Entwicklung in ein erst mit dem Tode erlöschendes dialogisches Verhältnis zum Kosmos, in eine unaufhörliche Zwiesprache, in der wir uns verwirklichen, prägen und wandeln.

III.

Nach all dem ist es verständlich, daß wir zahlreiche Krankheiten kennen, die wir als naturhafte **in den Gesetzlichkeiten des Kosmos grundgelegte Krankheiten** kennzeichnen müssen. Daß der Mensch von solchen Krankheiten ebenso wie das Tier heimgesucht wird, steht heute außer Zweifel. Verfolgen wir das menschliche Leben von der Befruchtung der Eizelle bis zum Greisenalter, so können wir für jede Lebensepoche solche Krankheiten nachweisen. Wie wir sahen, kann schon in der befruchteten Eizelle in einem fehlerhaften Erbgut die künftige Krankheit grundgelegt sein. Es kann sodann im Laufe der Embryonalentwicklung durch Faktoren, die aus dem mütterlichen Eibett auf den menschlichen Embryo einwirken, zu Mißbildungskrankheiten kommen oder zur Anlage von Geschwulstkrankheiten, besonders auch von Gehirngeschwülsten. Im Kindesalter treten unter Umständen bestimmte Mangelkrankheiten ins Spiel. Auch setzen jetzt vor allem die Infektionskrankheiten ein, die den Menschen bis ins hohe Alter als ständige Gefahr begleiten. In den späteren Lebensjahrzehnten wird die Last der Geschwulstkrankheiten immer größer, besonders die Krebskrankheiten. Und im hohen Alter stellen sich Krankheiten ein, die auf einen natürlichen Alterungsverschleiß bestimmter Strukuren, z. B. an den Arterien, den Knochen, den Gelenken und auch dem Lungengerüst zurückgehen.

Besonders erweisen sich die **seuchenhaften Krankheiten** als eine alles Lebendige treffende kosmische Macht. Sie haben seit Jahrtausenden das in Rudeln und Herden lebende Wildtier ebenso heimgesucht, wie den in seinen Siedlungen und Städten versammelten Menschen. So wurde im Mittelalter die Pest 1347 aus der Krim nach Sizilien eingeschleppt, sie hat sich dann explosiv über ganz Europa ausgebreitet, in den ersten fünf Jahren rund 25 Millionen Menschen, etwa $1/4$ der damaligen europäischen Bevölkerung dahingerafft, in jedem Jahrhundert ist sie wiedergekehrt, im 30jährigen Kriege hat sie mehr Opfer gefordert als in den Schlachten Gefallene, und erst 1820 ist sie aus Europa verschwunden, aber noch 1907 hat sie in Indien über 1 Million Menschen das Leben gekostet. Wie eng bei dieser Seuche die Schicksalsgemeinschaft zwischen Tier und Mensch und damit auch die Identität der Krankheit ist, wie sehr hier beide dem gleichen großen naturhaften Gesetz unterworfen sind, geht aus der Tatsache hervor, daß in der Regel eine Pestseuche der Ratte der des Menschen vorangeht. Sie kennen gewiß die großartige Darstellung dieses

Ereignisses von *Camus* in seinem Roman „Die Pest", der der Arzt in ihrer Gültigkeit kein Wort hinzuzufügen hat.

Bedenken wir auch in diesem Zusammenhang, daß zwar bei uns durch moderne Chemotherapie viele Infektionskrankheiten, wahrscheinlich nur vorübergehend, zurückgedrängt sind, daß aber z. B. in Afrika schwere Seuchen, wie die Malaria, die Frambösie, die Schlafkrankheit und vor allem die Lepra noch immer in der schwarzen Bevölkerung wüten. Aus diesen und anderen Gründen hat Afrika die größte Kindersterblichkeit der Welt (50—80%). Es hat ½ bis 1 Million Aussätzige. Die durchschnittliche Lebenserwartung der afrikanischen Bevölkerung liegt bei 27 Jahren gegenüber einer Lebenserwartung von 64 Jahren in den Vereinigten Staaten.

Daß auch bei uns im Hintergrund unserer modernen Zivilisation die Seuchen lauern, haben wir alle aus dem Ende des zweiten Weltkrieges in unmittelbarer Erinnerung, besonders aus den Typhusepedemien in den Großstädten von Ostdeutschland. Damals waren wir Zeuge dessen, daß die Apokalyptischen Reiter so aufeinanderfolgen, wie es die Geheime Offenbarung des Johannes gesehen hat: der erste Reiter, dem die Macht verliehen ist, den Frieden von der Erde zu nehmen, der zweite, der im Gefolge des Krieges den Hunger heraufführt, und der dritte, der dem Hunger die Seuche folgen läßt. Hier berührt sich der nüchterne Realismus der modernen Medizin unmittelbar mit dem der Heiligen Schrift.

IV.

Den zweiten großen Beitrag der modernen Medizin zu einer Anthropologie können wir in die These zu fassen suchen: der Mensch ist unauflösbare Einheit von Seele und Leib. Seelische Erfahrung ist immer zugleich leibliche Erfahrung und umgekehrt. Seelische Bekundung ist jeweils zugleich leibliche Bekundung und umgekehrt. Seelische Störung und Erkrankung ist stets zugleich leibliche Störung und Erkrankung und umgekehrt.

Diese Erkenntnis hat sich der Medizin in den bisherigen Jahrzehnten unseres Jahrhunderts erschlossen. Sie hat in dieser Zeit zunächst die alte Erfahrung neu entdeckt, daß der Mensch in seiner Krankheit selbst das handelnde Subjekt zu sein vermag, daß Kräfte seiner Tiefenperson wirkmächtig in seiner Leiblichkeit zum Ausdruck kommen können, und daß auf diese Weise seine Leiblichkeit ins Krankhafte verzerrt werden kann.

Diese Erkenntnisse wurden im vergangenen Jahrhundert in Frankreich durch *Charcot* eingeleitet und um die Wende des Jahrhunderts durch *Siegmund Freud* in Wien endgültig erschlossen. Hat *Charcot* vor allem den großen hysterischen Anfall, also besonders die hysterische Fallsucht, als Ausdruck heftiger Affektentladungen erkannt, so wies *Freud* nach, daß Kräfte des Unbewußten das bewußte Seelenleben in Form von Neurosen zu stören vermögen. Darüber hinaus stellten seine Nachfolger, in Deutschland vor allem *von Bergmann, Heyer, von Weizsäcker*, in den Vereinigten Staaten besonders *Alexander*, fest, daß die tiefenseelischen Kräfte auch in den verschiedenen unserem Willen nicht dienstbaren Funktionsbereichen unserer Leiblichkeit zur Wirkung kommen können: in den Absonderungsvorgängen unserer Drüsen, unseres Magens, unserer Gallenwege, unseres Dünn- und Dickdarms, unserer Bronchien, unserer Haut, in den Bewegungen unseres Verdauungssystems, in der Dynamik unseres Herzens, in dem Tonus unserer Blutgefäße. So entwickelten diese Ärzte die Lehre von den Organneurosen: Funktionsstörungen dieses oder jenes Organes wurden als krankhafte Auswirkungen kaum bewußter Konflikte, Spannungen und Krisen erkannt, und es wurde gezeigt, daß diese Funktionsstörungen sich zu mehr oder weniger großen Strukturänderungen des betroffenen Organs fortentwickeln können, also z. B. zu einem Magengeschwür, zu einer Gallenblasenentzündung, zu einem Hautekzem.

So hat man vorübergehend von einer grundsätzlichen **Psychogenie**, also einer grundsätzlichen seelischen Verursachung solcher Krankheiten gesprochen. Damit wurde zugleich die Auffassung neu belebt, daß die Seele wesensmäßig und in allem dem Leibe vor- und übergeordnet sei, daß sie den Leib macht und existiert *(Sartre)*, daß sie das beherrschende Prinzip des Menschen in Gesundheit und Krankheit ist. Das würde bedeuten, daß alles, was wir mit den Methoden der Naturforschung am Menschenleib beobachten können, ein Sekundärphänomen darstellt, hinter dem das verursachende und übergeordnete Seelische zu suchen ist. Einige deutsche Ärzte der jüngsten Zeit haben dementsprechend die Auffassung zu begründen versucht, daß alle Krankheiten Organneurosen sind, d. h. das verleibte Symbol tiefenseelischer Fehlentwicklungen, Spannungen und Krisen.

Für einige Organe konnte inzwischen durch exakte Untersuchungen gezeigt werden, daß psychisch-nervös ausgelöste Funktionsstörungen und Beschwerden in der Regel nicht von organischen Krankheiten gefolgt sind. Das konnte vor allem von *Master und seinen Mitarbeitern* in New York sowie von *Delius* einerseits, *Christian und seinen Mitarbeitern* andrerseits in Deutschland für die Herzneurosen nachgewiesen werden: Während man vorübergehend zur Annahme neigte, daß sie die psychisch verursachten Vorboten und Anfangsstadien schwerer und schließlich tödlicher organischer Herzkrankheiten darstellen, hat sich herausgestellt, daß diese Krankheitsgruppe streng von den somatisch entstehenden Herzkrankheiten abgetrennt werden muß.

Auf der anderen Seite haben genaue systematische Beobachtungen ergeben, daß wir nicht nur gelegentlich eine Gleichzeitigkeit von Funktionsänderungen an unseren dem Willen entzogenen Organen und von seelischen Erregungen beobachten können, daß vielmehr fortgesetzt das Funktionsspiel in diesen Organen sich mit unserer Seele wandelt *(Alexander* [1951]). *Wolf und Wolff* (1942) konnten zum Beispiel bei einem Kranken mit einer Magenfistel über lange Zeit die Bewegungen, die Durchblutung und die Absonderungen des Magens verfolgen. Sie stellten fest, daß diese biologischen Vorgänge exakt mit den Affektschwankungen des Kranken sich änderten, daß die Freude die Schleimhaut des Magens erröten und ihre Absonderung lebhaft vermehren ließ, daß der Ärger die Schleimhaut erblassen und ihre Absonderung einschränken oder unterbrechen ließ. *Reindell, Schildge, Klepzig und Kirchhoff* (1955) konnten am menschlichen Herzmuskel unter der Wirkung von Suggestionen in der Hypnose charakteristische Veränderungen des Elektrokardiogramms, damit aber des Stoffwechsels des Herzmuskels willkürlich herbeiführen. Auch in diesem Beispiel waren die somatischen Änderungen und die seelischen Erregungen einander zugeordnet. *Von Eiff* (1956) konnte zeigen, daß der Grundstoffwechsel, also das Maß der Oxydationen bei ruhendem Körper, in der Hypnose sinkt, und unter Gemütsbewegungen und Affekten signifikant ansteigt. Also selbst ein so fundamentaler biologischer Vorgang wie der Grundstoffwechsel des Menschen hat gleichzeitig mit unserer Seele seine Ebbe und seine Flut.

V.

Was ist uns aber mit diesen des Ausbaues noch bedürftigen Erkenntnissen der modernen Medizin an die Hand gegeben? Vor allem die Tatsache, daß uns gerade bei dieser Krankheitsgruppe die unauflösbare Einheit von Leib und Seele überwältigend nahe gebracht wird. Dabei gilt diese Einheit in einem doppelten Sinne: Bei den naturhaften Krankheiten stellen wir fest, daß die Krankheit unter der Wirkung naturhafter, in der Regel stofflich-energetischer Faktoren ausbricht, daß aber mit der Änderung in unserer Leiblichkeit zugleich eine Änderung in unserem seelischen Verhalten gegeben ist. Das ist aber schon dem Laien von jeder fieberhaften Erkrankung, vielleicht auch von dem seelischen Verhalten des tuberkulosekranken Menschen, geläufig. Der Arzt erkennt diese Schwankungen der Seele aber noch in viel feinerer Form als eine Spiegelung der leiblichen Krankheit. Erst recht begegnet ihm

diese unbedingte Koppelung zwischen Leib und Seele bei bestimmten Gehirnerkrankungen, z. B. bei den Erkrankungen des beiderseitigen Stirnhirns, bei denen er häufig einen schweren Verfall der Persönlichkeit und der höchsten menschlichen Wertungen feststellen muß, unter Umständen bis zur völligen Auflösung der Gewissenhaftigkeit, des Verantwortungsbewußtseins und jeder Ernsthaftigkeit im Ethos des Kranken.

Auf der anderen Seite aber zeigen uns die Krankheiten, bei denen der Arzt als Erstes und als Ursächliches seelische Spannungen, Konflikte und Fehlentwicklungen feststellt, daß mit der Änderung der seelischen Situation zugleich und in einem Änderungen in den Voraussetzungen der Funktionsabläufe und des Strukturbestandes unserer Leiblichkeit gesetzt sind. Alle diese Beobachtungen beweisen, daß jedem seelischen Störungsfeld, in welches der Mensch schicksalhaft oder durch Schuld gerät, ein leibliches Störungsfeld unablösbar zugeordnet ist.

Fassen wir also diese Überlegungen zusammen, so stellen wir fest, daß die moderne Medizin den Menschen als eine unauflösbare Einheit von Leib und Seele ansehen muß. Indem das Leibhafte jeweils im Seelischen seinen Ausdruck und in der seelischen Erfahrung seine Spiegelung erfährt und das Seelische in den Wandlungen und Bekundungen des Leibhaften, oszilliert unser Bewußtsein fortgesetzt in der denkenden Auseinandersetzung mit dem Menchen zwischen der Konzentrierung auf die Seele oder auf den Leib, auf den Menschen als Subjekt oder Objekt, auf die Existenz oder das Sein des Menschen. Es wäre aber grundfalsch, wollten wir darum mit *Alexander* (1951) folgern, daß die Krankheitslehre da von den seelischen Faktoren spricht, wo sie z. Z. die leibhaften Faktoren noch nicht im Blick hat, und daß sich in Zukunft die seelisch gedeuteten Phänomene in solche unserer Leibhaftigkeit auflösen. Vielmehr erfassen wir in beiden Bereichen, im leiblichen und im seelischen, den ganzen Menschen. In der nicht reflektierenden mitmenschlichen Begegnung erfahren wir simultan das Seelische und das Leibliche als Einheit mit der gleichzeitigen Gewißheit von der Besonderheit beider Prinzipien, sofern wir uns unserem Mitmenschen nicht theoretisch, sondern menschlich anteilnehmend zuwenden. Dagegen ist unserer wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem Menschen kein Organ verfügbar, welches uns ermöglicht, die Einheit als Einheit in der Differenz simultan zu erfassen.

VI.

Hier ist nun in unserem Gedankengang der Punkt erreicht, an dem wir den Monolog der wissenschaftlichen Medizin durch den **Dialog mit dem Theologen** ablösen müssen.

In der ausgehenden Antike hatte *Plotin* die Auffassung entwickelt, daß die Seele des Menschen die unbedingte Führungsinstanz seines Leibes sei, und daß sie als der allein edle und unsterbliche Teil des Menschen beim Tode „den Kerker des Leibes" hinter sich läßt. Dadurch war eine Entwertung des Leibes eingeleitet, die sich auch manchen Gedankengängen des frühen Christentums mitteilte. In einem unterirdischen Strom haben diese Gedanken unter der Oberfläche der offiziellen christlichen Lehre von Leib und Seele fortgewirkt und zu manchen Fehlentwicklungen und Mißverständnissen geführt. Sicherlich hing u. a. damit die Tatsache zusammen, daß die christlichen Kirchen seit dem Beginn der Neuzeit über längere Zeit eine betonte Distanz gegenüber den Naturwissenschaften und gegenüber dem naturwissenschaftlichen Denken in der Medizin an den Tag legten.

Um so wichtiger ist es, daß sich heute die Anthropologie der christlichen Theologie und die der modernen Medizin neu begegnen und daß sie in vielem Wesentlichen übereinstimmen (vgl. *Michael Schmaus, Karl Barth, Urs von Balthasar).* Dies möchte ich mit den Aussagen eines der führenden evangelischen Theologen belegen, nämlich mit denen von *Karl Barth.*

Im 6. Bande seiner Dogmatik sagt *Karl Barth* in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen der modernen Medizin: „Man befindet sich hier vor einer Schraube ohne Ende, solange man die Vorstellung von den zwei Substanzen (Seele und Leib) nicht völlig fallen läßt und sich entschließt, die konkrete Wirklichkeit des einen Menschen an den Anfang, in die Mitte und an das Ende aller Überlegungen zu stellen, Seele und Leib also nicht als zwei Teile, sondern als die zwei Momente der unzertrennbar einen menschlichen Natur zu verstehen" (S. 471). Nach ihm sind „Seele und Leib" immer und in jeder Beziehung seelisch, immer und in jeder Beziehung leiblich (S. 446). Er verwirft die Auffassung, daß der Mensch „als Seele sein Schöpfer, als Leib sein Geschöpf ist", und er betont, „er darf rein und ganz Geschöpf sein" (S. 443).

Wenn er freilich an anderen Stellen die Seele als Repräsentanten des menschlichen Subjektes und den Leib als Repräsentanten des menschlichen Objektes definiert und in diesem Zusammenhange betont, „daß die Natur des Menschen als Seele und Leib kein zufälliges Beieinander, sondern ein sinnvoll geordnetes Miteinander dieser beiden Momente ist, daß von seiten der Seele regiert und von seiten des Leibes gedient wird" (S. 502), so steht auch diese Formulierung nicht im Gegensatz zu den Erkenntnissen der modernen Medizin, wenn wir ihr auf den Grund gehen. Gemeint ist hier nur die Tatsache, daß da wo uns Seele begegnet, jenes Prinzip der leib-seelischen Einheit des Menschen uns unmittelbar nahe kommt, von dem aus das Ganze des menschlichen Daseins gesammelt, auf ein Ziel hin entworfen und bewegt wird. Dabei ist sich *Karl Barth* voll und ganz der Tatsache bewußt, daß auch in diesen höchsten seelischen Vollzügen unseres Daseins leibliche Instanzen intensiv mit am Werke sind, und daß es in diesem Aeon kein vom Leibe abgelöstes Seelisches gibt. In vier Kernsätzen faßt er dies alles mit folgenden Worten zusammen:

„Die Seele wirkt nicht auf den Leib, sondern der eine Mensch wirkt. Die Seele leidet nicht unter dem Leib, sondern der eine Mensch leidet. Wiederum wirkt der Leib nicht auf die Seele, sondern der eine Mensch wirkt. Und wiederum leidet der Leib nicht unter der Seele, sondern der eine Mensch leidet" (S. 519/520)!

Das Erregende an diesen mit den Erfahrungen der modernen Medizin sich deckenden Aussagen ist aber die Tatsache, daß für *Karl Barth* die entscheidende Erfahrungsquelle seiner Anthropologie das Alte und das Neue Testament sind. Vor allem beweist er, wie sehr für den alttestamentlichen Menschen die Einheit von Leib und Seele eine Selbstverständlichkeit gewesen ist. Er erinnert z. B. an den Psalmisten, nach dem auch das Fleisch dem lebendigen Gott entgegenjauchzt, nach dem auch des Menschen Gebeine erschrecken und seine Eingeweide erzittern. Dabei lehnt er es ab, in diesen Formulierungen nur Symbole zu sehen. „Wer hier bloß Bilder sieht, der mißdeutet sie. Man muß sie in dem jedesmal doppelten Sinn ihres Wortlauts ansehen, oder man kann sie gar nicht verstehen" (S. 523).

VII.

Wenn aber die moderne Medizin zu der Auffassung durchgedrungen ist, daß der Arzt in seinem Kranken dem Seelischen und dem Leiblichen zugleich und in einem begegnet, daß der Kranke für ihn Objekt und Subjekt, Natur und Person in einem ist, dann muß sich für ihn die Natur grundsätzlich ausweiten zu einem Prinzip, in dem nicht nur das Meß- und Wägbare der seit *Galilei* in 400 Jahren entwickelten Naturwissenschaften versammelt ist, sondern zugleich alles Qualitative der Natur, das im menschlichen Bewußtsein Wirklichkeit wird, sofern der Mensch sich der Natur in Liebe zuwendet. Das bedeutet aber für die moderne Medizin, daß sie auch auf diesem Gebiete heimkehren möge in den **hippokratischen Geist.**

In seinem Buche über die Epilepsie, die Heilige Krankheit, hat *Hippokrates* von Kälte, Sonne und Winden gesagt: „Diese Dinge sind göttlicher Natur." Er war also vom Geiste des *Heraklit* erfüllt, der nach *Aristoteles* „zu den Freunden gesagt haben soll, die ihn gerne sprechen wollten, aber ihn sich am Backofen wärmen sahen und stehenblieben, sie möchten nur getrost hereintreten, denn auch hier seien Götter".

Verstummt ist dieses Wissen von der Nähe des Göttlichen in der Natur nie seit den Griechen. Im Lichte der Offenbarung des Neuen Testamentes leuchtet es vor uns auf in der Verheißung des *Paulus,* daß die ganze Schöpfung in heißer Sehnsucht nach Erlösung seufzt (*Röm.* 8, 19). Im Sonnengesang des Franziskus, der ersten Dichtung in italienischer Sprache, klingt

es uns entgegen, indem die kosmischen Mächte, die Sonne, der Mond, die Gestirne, die Erde und das Wasser, ja auch der leibliche Tod als Brüder und Schwestern angeredet werden. Es begegnet uns in dem den Dichter verzehrenden Verlangen *Hölderlins* „fromm zu sein, wie der Grieche war", und in seiner Kraft, in der Luft, die er atmete und die ihn belebte, den Gott nahe zu wissen und in seinem Hymnus an den Äther in leib-seelischer Doppelsinnigkeit mit den Worten zu preisen:

„Treu und freundlich wie du erzog der Götter und Menschen / keiner, o Vater Äther, mich auf; noch ehe die Mutter / in die Arme mich nahm und ihre Brüste mich tränkten, / faßtest du zärtlich mich an und gossest himmlischen Trank mir / mir den heiligen Odem zuerst in den keimenden Busen."

Die Mitwirkung an der uns auferlegten Heimholung der Natur in den Raum der Frömmigkeit und damit der Menschlichkeit möge in der Zukunft nicht der geringste Beitrag der modernen Medizin zu einem Bilde vom Menschen sein.

Literaturverzeichnis kann vom Verfasser angefordert werden.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Büchner, Pathologisches Institut, Freiburg i. Br., Albertstraße 19.

DK 61 „312" : 572

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Keller*)

Die gegenwärtigen Kenntnisse über Beziehungen zwischen isoallergischer, parainfektiöser und postvakzinaler Enzephalitis

von R. GÄDEKE und G. STRUNK

Zusammenfassung: Es wird ein Überblick über experimentelle Grundlagen sowie morphologische und klinische Befunde gegeben, welche zur Erklärung der Pathogenese „allergischer", parainfektiöser oder postvakzinaler Enzephalitiden herangezogen werden können. Die gegenwärtig vordringlich diskutierten Vorstellungen stellen die Möglichkeit einer sogenannten isoallergischen Enzephalitis-Genese der sogenannten „Aktivierungshypothese" parainfektiöser Enzephalitiden und der — für postvakzinale Enzephalitiden diskutierten — „Vakzinevirus-Theorie" gegenüber. Die verwertbaren Argumente für jede dieser pathogenetischen Vorstellungen und ihre Beweislücken werden besprochen.

Summary: A survey is given on experimental rudiments as well as on morphological and clinical findings, which can be utilized for the explanation of the pathogenesis of "allergic" para-infections or post-vaccinal encephalitis. The concepts, as discussed at the present time, confront the possibility of a so-called iso-allergic encephalitis genesis with the so-called "activation hypothesis" of para-infectious encephalitis and with "vaccine-virus theory" — as discussed for post-vaccinal encephalitis. Arguments which can be utilized for all of these pathogenetic conceptions and their lack of proof are discussed.

Résumé: Les auteurs donnent un aperçu des bases expérimentales ainsi que des status morphologiques et cliniques pouvant être admis à expliquer la pathogenèse des encéphalites «allergiques», para-infectieuses ou postvaccinales. Les conceptions actuellement discutées opposent à la possibilité d'une genèse encéphalitique, dite iso-allergique, la dite «hypothèse d'activation» des encéphalites para-infectieuses et la «théorie des virus vaccinaux» — discutée pour les encéphalites postvaccinales. Suit une discussion des arguments utilisables pour chacune de ces conceptions pathogénésiques et de leurs lacunes probatoires.

Um die Jahrhundertwende wurden im medizinischen Schrifttum Stimmen laut, daß im Gefolge von **Wutschutzimpfungen** des Menschen — und zwar bei Anwendung des *Pasteurschen* Verfahrens — bisweilen Lähmungserscheinungen aufgetreten waren. Die *Pasteur*sche Methode bedient sich bekanntlich einer Rückenmarks-Gewebssuspension Rabies-Virus-infizierter Kaninchen, also des aktiven Kaninchen-adaptierten Rabies-Virusstammes. Wichtig dabei ist, daß der Impfstoff über eine längere Zeitspanne verteilt in mehreren Dosen parenteral appliziert wird. Außer zahlreichen gleichsinnigen Berichten in den vergangenen Jahrzehnten, in welchen auch derartige Zwischenfälle nach Anwendung des *Fermi*schen Phenolimpfstoffes einbezogen sind, ist als — unseres Wissens — eindrucksvollste Zusammenstellung derartiger Impfungsfolgen aus der jüngsten Zeit die Mitteilung von *Appelbaum* und Mitarbeiter (1) aus dem Jahre 1953 über 46 Fälle von Enzephalomyelitis und/oder Neuritis nach Tollwutschutzimpfung zu nennen; ganz überwiegend traten hierbei Symptome im Sinne einer paralytischen Erkrankung zwischen dem 8. und 21. Tage nach Erstinjektion der Vakzine auf.

Die sich zwangsläufig ergebende Frage nach der Ursache derartiger Reaktionen und der Wunsch, diese zu unterbinden, stellt vordringlich drei Möglichkeiten zur Diskussion:

1. Es muß klargestellt werden, ob das Lyssa-Virus selbst nicht für derartige Zwischenfälle verantwortlich zu machen ist;
2. es gilt festzustellen, ob dem Impfling nicht — ganz allgemein gesprochen — neurotoxische Substanzen in diesem höchst heterogenen Inokulationsmaterial zugeführt werden können und
3. es wäre nachzuprüfen, ob durch die Inokulation von Nervengewebssubstanz eventuell eine „organspezifische Überempfindlichkeit" produziert wird und ob die nach wiederholten Applikationen derartiger Substanzen auftretenden, nervösen Funktionsanomalien nicht auf dieses pathogenetische Prinzip zurückzuführen sind.

Es darf gleich vorweg genommen werden, daß von diesen drei diskussionsfähigen Ursachen einer Enzephalomyelitis oder Neuritis nach Rabies-Impfung der dritten Möglichkeit in der Folge die stärkste Beachtung geschenkt worden ist. Darüber sind die beiden anderen pathogenetischen Prinzipien in den Hintergrund gedrängt worden — zweifellos nicht zu Recht.

Die Frage nach einem „neurotoxischen" Schaden kann nämlich nicht so ohne weiteres abgetan werden. Sie erhält einen gewissen Rückhalt an der Beobachtung, daß beim Kaninchen

durch Verimpfung von nichtinfektiösem Filtrat von Tollwuthirn das Auftreten eines tödlich verlaufenden Marasmus eingeleitet wird.

Die Möglichkeit eines direkten Lyssa-Virusschadens als Ursache derartiger postvakzinaler Enzephalitiden ist — angesichts der primären Neurotropie der Erreger — naheliegend. Die sich hierbei erhebende Problemstellung können wir aber vorerst außer acht lassen. Wir werden darauf in Zusammenhang mit der postvakzinalen Enzephalitis nach Kuhpocken-Schutzimpfung zurückkommen.

Vorerst ziehen wir uns also auf die Gegebenheit zurück, daß gerade die Konzeption einer zentral- oder auch periphernervösen Schädigung infolge der **Entstehung „organspezifischer Überempfindlichkeit" nach Schutzimpfung mit gehirn- oder rückenmarkgewebshaltigen Vakzinen** eine besonders bereitwillige Aufnahme gefunden hat. Eine beträchtliche Zahl hierauf ausgerichteter tierexperimenteller Studien unterstreichen diese Tatsache. Daneben — und vom Tierexperiment unabhängig — begann auch die klinische Bewertung des beobachtenden Arztes das gleiche Feld auszuleuchten; aus erhobenen Befunden und Analogieschlüssen entstand eine Vorstellung, deren charakterisierende Umrisse vorweg kurz dargestellt sein sollen:

Es gelang *Rivers* u. Mitarb. (2, 3) im Jahre 1933, nachdem gleichsinnige tierexperimentelle Untersuchungen anderer Autoren bis dahin unergiebig verlaufen waren, erstmalig, beim Affen das funktionelle und morphologische Korrelat einer Meningoenzephalitis nachzuweisen, nachdem solche Tiere über Monate hinweg und in zahlreichen Injektionen parenteral Kaninchen-Gehirngewebe erhalten hatten. Im Jahre 1946 und 1947 teilte *Morgan* (4) mit, daß wenige — insgesamt 3 — subkutane Injektionen von Emulsionen der grauen Kaninchen-Hirnsubstanz in einem Zeitraum von 2—6 Wochen beim Affen eine gleichartige Läsion im Gefolge hatte, wenn der Gewebsaufschwemmung ein bestimmtes Adjuvans zugefügt worden war. Dieses Adjuvans war von *Freund* u. *McDermott* (5) zusammengestellt worden (1942); zugrunde lagen Beobachtungen von *Lewis* u. *Loomis* (6) aus dem Jahre 1924. Von diesen beiden Autoren war nämlich nachgewiesen worden, daß tuberkulöse Meerschweinchen in stärkerem Maße gegen ein nichtspezifisches Eiweiß antigenen Charakters Antikörper produzieren als nicht-tuberkulöse Tiere. *Freund* u. *McDermott* werteten dieses Phänomen in der Weise aus, daß sie im Tierversuch eine gesteigerte und beschleunigte Sensibilisierung gegen Pferdeserum dadurch erreichten, daß sie dem Serum eben das bereits erwähnte Adjuvans beigaben, welches heute allgemein unter der Bezeichnung *„Freund*sches Adjuvans" [1]) bekannt geworden ist.

Bezogen auf unsere Fragestellung und unter Verwendung der Ratte als Versuchstier werden dabei zu 120 mg frischer Ratten-Rückenmarkssubstanz (als Antigen)

0,23 ml Aqu. dest. mit geringem Phenolzusatz
0,297 ml Paraffinöl (Bayol 16)
0,053 ml Arlacel A (einem Mannid-Monooleat[2])
und 0,0015 g (Trockengewicht) hitze-abgetöteter TB-Bakterien

gegeben. Die angeführte Mischung soll dann in entsprechenden Versuchen auf 20 Einzeldosen verteilt werden.

Bei den Versuchen *Morgans* waren allerdings nur bei 2 von 10 in den Versuch genommenen Tieren zentralnervöse Läsionen festgestellt worden; in Kontrollversuchen mit dem Adjuvans allein blieben alle Tiere ohne Erscheinungen und Veränderungen.

In den folgenden Jahren wurden diese Versuche an Affen, Kaninchen und Meerschweinchen, an Mäusen, Ratten und Hunden vielfach wiederholt, wobei das Inokulationsmaterial, die Zahl der Injektionen sowie die jeweilige Injektionsmenge erheblich variiert wurden. Besonders sind dabei zu nennen die Versuche von *Lumsden* (7) an Meerschweinchen, von *Ferraro* u. Mitarb. am Affen (8) sowie von *Lipton* u. *Freund* (9) an der Ratte. Diese Autoren berichteten über positive Ergebnisse im Sinne einer Enzephalitis-Entstehung bei der überwiegenden Zahl der Versuchstiere bzw. bei allen ihren Versuchstieren; dabei ist bemerkenswert, daß meist homologes zentralnervöses Gewebe als Antigen verwandt worden war. Einen weiteren Schritt in der Systematik solcher Experimente gingen nun — neben einigen anderen Untersuchern — vor allen *Olitzky* u. *Tal* (10), *Lipton* u. *Freund* (11) sowie *Waksman* u. Mitarb. (12, 13). Nachdem von *Lumsden* (14) nachgewiesen worden war, daß Haut-, Leber-, Nieren-, Muskel-, Milz-, Nebennieren-, Testis- und Plazentagewebe keine enzephalitogene Wirkung entfalten konnten und — wie *Kabat* u. Mitarb. (15) zeigten — daß Formol, Autoklavieren oder Ultraschalleinwirkung die enzephalitogene Wirkung von Emulsionen zentral-nervösen Gewebes nicht zerstört, räumte man die Möglichkeit ein, daß die Reaktion nicht nur auf die Wirksamkeit eines unbelebten Stoffes, sondern auf eine möglicherweise definierbare Substanz des Nervengewebes zurückgeführt werden könne. Auch eine Behandlung des Gewebes mit Alkohol, Äther, Chloroform oder Azeton verändert seine Wirksamkeit nicht.

Die experimentell erwiesene Tatsache, daß der genannte Faktor im Kaninchengehirn nicht vor dem 12. Lebenstag vorhanden war, wohl aber im Rückenmark 3tägiger Kaninchen, führte zu der Annahme, daß er im Myelin zu suchen sei. Demgegenüber stand allerdings das Faktum, daß *Lumsden* bei Benutzung von grauer Hirnsubstanz des Menschen oder des Meerschweinchens enzephalitische Reaktionen in stärkerem Maße erzielte als bei Verwendung von weißer Substanz.

Von den zahlreichen Versuchen, den wirksamen Faktor zu isolieren, sei zunächst auf die Arbeiten von *Paterson* u. Mitarb. (16) verwiesen, aus denen hervorgeht, daß mit Protaminsulfat das enzephalitogene Agens ausfällbar ist. Eine Extrahierbarkeit des Stoffes wurde auch auf Grund der verstärkten enzephalitogenen Wirkung von Ca-Azetat-Extrakten aus Kaninchengehirn angenommen. Und schließlich liegen vor allem von *Olitzky* u. *Tal* (10) Mitteilungen darüber vor, daß in den sogenannten Proteolipiden A u. B die gesamte gesuchte Substanz vorhanden ist (Abb. 1). In diesen Fraktionen haben wir aber auch nur wieder ein höchst komplexes Stoffgemisch zur Hand. Die Reindarstellung ist bis heute noch nicht gelungen.

Nach allen vorgelegten Beschreibungen ist das morphologische Korrelat derartiger Schäden als disseminierte, überwiegend in der weißen Substanz lokalisierte pervaskuläre (vorwiegend perivenöse) Herdenzephalitis mit mehr oder minder ausgeprägter Neigung zur perivaskulären Demyelinisierung und Gliaknötchenbildung zu bezeichnen. Aus eigenen, bei Rattenversuchen gemachten Beobachtungen dieser Art seien zwei Mikrophotogramme solcher Befunde gezeigt (Abb. 2 und 3)*).

Methodisch wurde in diesen Versuchen wie folgt vorgegangen: Albinoratten von 250—300 g wurde die bereits aufgeführte Rückenmark/Adjuvansmischung durch gleichzeitige Anlegung von 10 i.c. Quaddeln (insgesamt 0,7 ml der angegebenen Emulsion) inokuliert. Zwischen dem 12.—31. Tag nach Versuchsbeginn erfolgte Ausblutung der Tiere zur Serumgewinnung und histologischen Untersuchung des ZNS.

Die von uns nachgewiesenen histologischen Veränderungen in den Rattengehirnen entsprachen in ihrer Charakteristik jenen Befunden, wie sie in bereits vorliegenden Berichten über gleichartige Untersuchungen mitgeteilt sind. Die beschriebenen Läsionen waren allerdings in unserem Material sehr diskret entwickelt. Es muß in diesem Zusammenhang auch nachdrücklich darauf verwiesen werden, daß Häufigkeit, Ausdehnung und Intensität der geweblichen Veränderungen bei den verschiedenen Beschreibern ganz außerordentlich stark variieren.

Bei einem Rückblick auf die Vielfalt der bisher erhobenen Befunde wird man sich heute also tunlichst auf folgende Aussage beschränken: In der Folge wiederholter parenteraler — und zwar intrakutaner — Verabreichungen zentralnervöser Gewebsemulsionen können bei Zusatz eines keineswegs indifferenten Adjuvans, welches erwiesenermaßen die Ausbildung einer Sensibilität begünstigt bzw. als Akzelerans wirkt, enzephalitische Reaktionen auftreten. Die Ausbildung solcher Reaktionen, welche als disseminierte perivaskuläre Entmarkungsenzephalitiden angesprochen werden können, hängt erheblich von der Applikationsart des Gehirnbrei/Adjuvansgemisches ab; sie variiert ganz beträchtlich mit der Versuchstierspezies und -Rasse sowie einer Reihe anderer experimenteller Faktoren. Es bestehen Hinweise dafür, daß der enzephalitogene Faktor in solchen Hirnbreigemischen in der Wasser-unlöslichen und Chloroform/Alkohol-löslichen Fraktion der Proteolipide A und B zu finden ist.

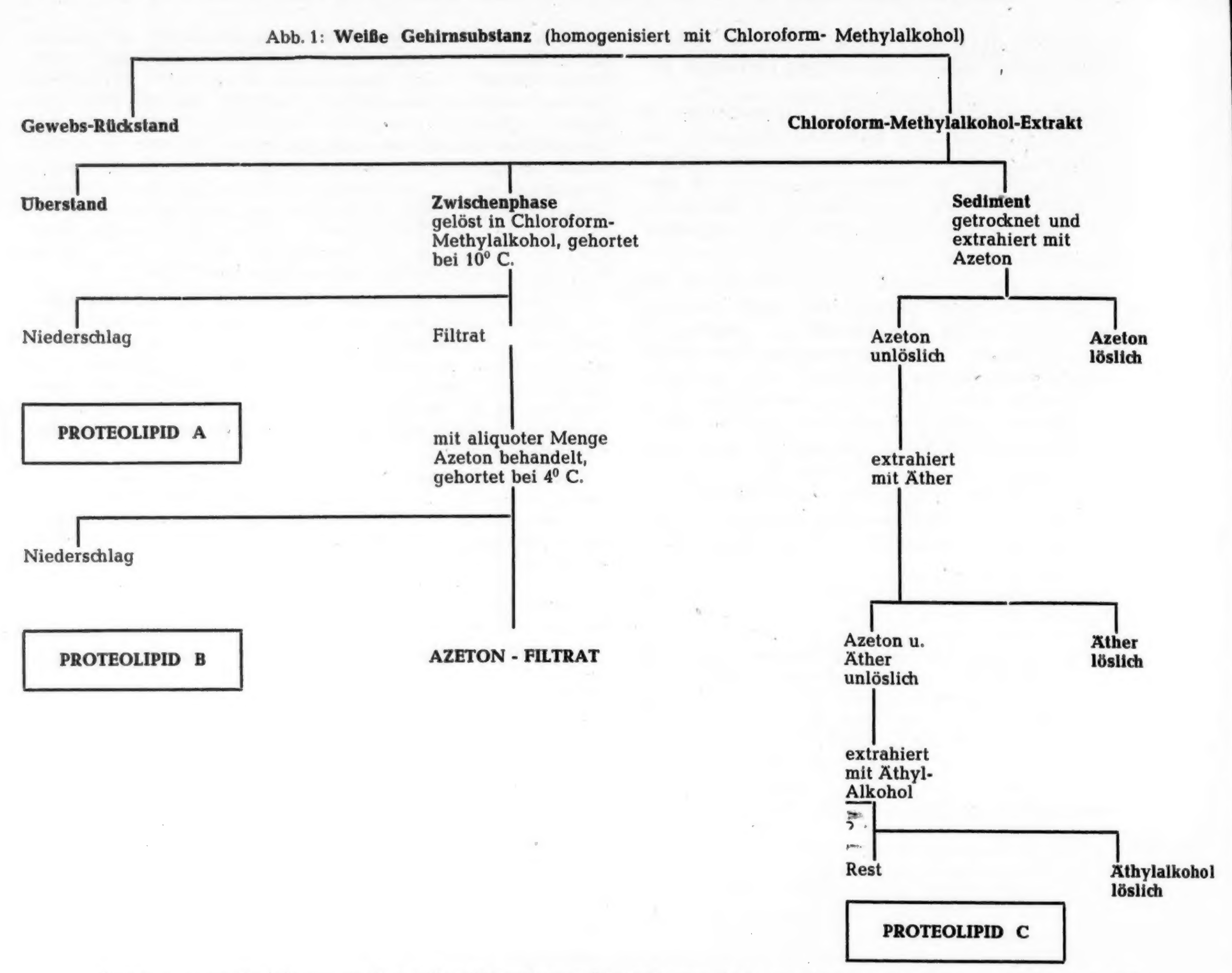
---

[1]) Wurde uns in dankenswerter Weise durch die Behring-Werke, Marburg, zusammengestellt.

[2]) Das Arlacel A kann durch die „Goldschmidt AG.", Essen, bezogen werden; die Substanz wurde zu eigenen Versuchen von dieser Firma freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Wir möchten hierfür an dieser Stelle nochmals unseren Dank sagen.

*) Die Abb. 2 u. 3 s. S. 663.

Abb. 1: **Weiße Gehirnsubstanz** (homogenisiert mit Chloroform- Methylalkohol)



Gewinnung von Fraktionen aus der weißen Hirnsubstanz (Methode von *Folch* und *Lees*, J. Biol. Chem., 191 [1951], S. 807)

Man glaubt also heute — wenn auch mit Einschränkungen und keineswegs ohne erhebliche Vorbehalte durch einen Teil der Autoren — ein überschlägiges Bild darüber gewonnen zu haben, was bei dem beschriebenen Geschehen de facto vorliegt. Es wurde dabei immer wieder nahegelegt, das pathogenetische Prinzip auf der Ebene allergischer Reaktionen zu suchen. Das beschriebene Phänomen wird deshalb heute auch als „isoallergische Enzephalitis" bezeichnet.

Von vornherein sind allerdings gegen eine solche Interpretation grundsätzliche Einwände möglich. Es wird nämlich bei der Deutung der bisherigen Untersuchungsergebnisse vorausgesetzt, daß der enzephalitogene Faktor im Gehirnbreigemisch in den Proteolipiden A und B bereits vorhanden ist. Bei Anerkennung dieser Prämisse ist es dann aber nicht notwendig, dem ganzen Vorgang eine echte Allergie zugrunde zu legen, bei welcher erst die Antigen/Antikörper-Reaktion den „Faktor" direkt oder indirekt frei machen würde. Die Unterstellung eines allergischen Geschehens setzt ferner die Abklärung der Frage voraus, ob nach Verabreichung homologen zentralnervösen Gewebes im Versuchstier Antikörper nachweisbar werden. Hierfür liegen bereits zahlreiche Versuche vor. Sie reichen von serologischen Reaktionen mit Komplementbindungstechnik (z. B. *Koprowski* und *Jervis* [17]) oder der Präzipitationsmethode bis zu Vitalproben in Form von Intrakutantests (*Waksman* und Mitarbeiter [12]). Faßt man die Ergebnisse derartiger Studien zusammen, so darf im Tierversuch nach Verimpfung von Nervengewebsemulsionen der Nachweis von Serumantikörpern gegen zentralnervöses Gewebe als erbracht gelten. Jedoch liegen bisher keine Unterlagen für eine Korrelation zwischen Zeitpunkt des Auftretens oder Titerhöhe der Antikörper einerseits und der Intensität enzephalitischer Reaktionen vor. Die passive Übertragung von Antikörpern gelang auch unter Anwendung großer Serummengen bislang nicht. Allerdings nehmen hier Befunde von *Lipton* und *Freund* (11b) eine abweichende Stellung ein; diese Autoren übertrugen die experimentelle Enzephalitis im Parabioseversuch von aktiv sensibilisierten Spendetieren auf normale Empfänger.

Um ein eigenes Urteil über die Dignität derartiger Untersuchungsergebnisse zu finden, haben wir Untersuchungen zum Nachweis derartiger Serum-Antikörper an der Ratte selbst durchgeführt (18). Mittels der Präzipitationsmethode nach *Uhlenhuth* (19) und der Zelltrümmer-Agglutination nach *Schoenherr* (20) wurde hierbei nachgewiesen, daß das Serum Rückenmarksemulsion sensibilisierter Ratten zwar mit Antigen aus zentralnervösem Gewebsbrei agglutinierte bzw. präzipitierte, nicht aber mit methodisch gleichartig gewonnenen Antigenen aus zahlreichen anderen Rattenparenchymen (Abb. 4). Es muß hierbei aber darauf hingewiesen werden, daß auch Tiere, welche nur das *Freund*sche Adjuvans erhalten hatten, Serumpräzipitine beherbergten. Es wäre auf Grund dieser Befunde die Frage aufzuwerfen, ob hier Antikörper gegen Zerfallsprodukte körpereigener Zellen im Sinne der „natürlichen Antikörper" von *Kidd* und *Friedewald* (21) in Erscheinung treten.

Alles in allem bildet die Gesamtheit der bisher erbrachten Hinweise für die Gegebenheit der „isoallergischen Enzephalitis" mehr ein recht luftiges Stützgerüst als eine tragbare Grundlage. Ihre Anerkennung findet nun aber immer wieder Rückhalt an gewissen klinischen Beobachtungen und deren Ausdeutungen. Sie wird außerdem rückläufig dazu verwendet, eben derartige klinische Beobachtungen zu erklären.

In erster Linie sind hier die Darstellungen *Bannwarths* (22) über die Rolle allergischer Reaktionen als Ursache zentralnervöser Störungen zu nennen. Hiernach wären „chronische lymphozytäre Meningitiden" mit klinischen Zeichen einer Neuritis bzw. Neuralgie, welche bei rheumatischen Syndromen auftreten, als Teilbereich in den Formenkreis des

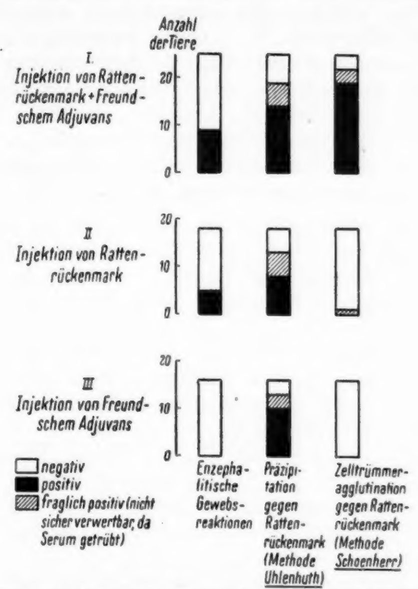


Abb. 4: Häufigkeit des Nachweises histomorphologisch-enzephalitischer Veränderungen sowie präzipitierender und Zelltrümmer-agglutinierender Antikörper im Serum von Ratten nach Gabe des Freundschen Adjuvans oder Ratten-Rückenmarksuspensionen allein sowie nach kombinierter Gabe beider Substanzen

Rheumatismus einzuordnen. Dem Rheumatismus wiederum wird —entsprechend *Veil* (23) und *Klinge* (24) — als pathogenetisches Grundelement eine allergische Reaktion auf verschiedene Antigene oder — nach *Veil* — „auf einer durch Autovakzination des Körpers gewonnenen Abschwächung einer sonst weit akuter wirkenden Allgemeininfektion" vorausgesetzt. *Bannwarth* ordnete in die gleiche Rubrik — und dies unter besonderem Hinweis auf anamnestische Vorschäden im Sinne von Fokalinfektionen — nicht nur die idiopathische bzw. rheumatische Polyneuritis (Radikuloneuritis, Polyradikuloneuritis, entzündliche Polyneuritis oder Polyradikulitis), sondern auch die serogenetischen Wurzelsyndrome ein; er legte dabei nachdrückliches Gewicht auf die Tatsache, daß das Intervall zwischen Vorschaden und Einsetzen der mit einem *Guillain-Barré*schen Syndrom einhergehenden Symptome stets eine bis zwei Wochen betrug. Dieser, auf dem Boden der klinisch-symptomatologischen Analogie plazierten Vorstellung wurden auch andere Läsionen des ZNS zur Seite gestellt. Hierzu sind vorzüglich die postvakzinalen und parainfektiösen Enzephalitiden zu rechnen, bei welchen *Glanzmann* (25) schon 1927 eine allergische Genese vertrat. Dabei wird als Indiz besonders die mit 8—12 Tagen ziemlich regelmäßig bleibende Zeitspanne zwischen der Grundkrankheit und dem Einsetzen zentralnervöser Erscheinungen genannt. Da wird fernerhin darauf verwiesen, daß „offenbar Wechselbeziehungen zwischen Haut und Nervensystem, den beiden Abkömmlingen des Ektoderms, bestehen, da die nervösen Komplikationen nach akuten Exanthemen besonders dann auftreten, wenn das Exanthem oft nur schwach entwickelt war"; und schließlich hebt *Glanzmann* die Beobachtung hervor, daß tuberkulinpositive Kinder für solche parainfektiösen Enzephalitiden besonders disponiert seien.

Nachdem diese Fragen von zahlreichen anderen Autoren aufgegriffen worden waren, hat *Fanconi* (26) die **klinischen Hinweise für die Existenz einer Neuroallergie** folgendermaßen zusammengefaßt:

1. Derartige Reaktionen treten mit ganz überwiegender Mehrheit nach einem freien Intervall im Anschluß an einen Infekt auf, oder — wie er sagt — nach Einverleibung eines Allergens.
2. Derartige Reaktionen sind reversibel und neigen zu Rezidiven.
3. Derartige Reaktionen gehen öfters parallel mit einem Rheumatismus verus, urtikariell-ekzematösen Hautveränderungen, mit einer Bluteosinophilie u. a. m.

Zusätzlich werden nun auch die **pathologisch-anatomischen Korrelate** derartiger Irritationen gleichsinnig interpretiert. Wir dürfen hier vordringlich auf die Darstellungen von *Pette* (27) verweisen, welche folgendes besagen:

Die genannten geweblichen Reaktionen sind

1. durch Erweiterung der Gefäßbahn mit Stase oder wenigstens Verlangsamung des Blutstromes, Lockerung der Gefäßwand und damit durch eine Änderung der Kapillarpermeabilität,
2. durch Plasmaextravasate,
3. durch perivaskuläre Gewebsschädigungen — im ZNS einschließlich der Entmarkung, und
4. durch Organisation der Extravasationen sowie der Reaktionsprodukte mit Narbenbildung

gekennzeichnet.

Dieses Verhalten des Nervengewebes entspräche nun eben gerade dem Befund, wie er von *Rössle* (28) als Korrelat von Antigen-Antikörper-Reaktionen, als hyperergische bzw. allergische Entzündung umrissen worden ist. Also — so wurde gefolgert — sind die parainfektiösen, postvakzinalen und serogenetischen Entmarkungs-Enzephalomyelitiden allergisch-hyperergische Entzündungsprozesse. Entsprechend der formalen Eigenart und der Topik decken sich derartige Befunde mit dem Substrat der *Spatz*schen perivenösen Herdenzephalitis (29), mit Befallsschwerpunkten in den subkortikalen und Kernbereichen des Großhirns.

Als weitere Stütze der vorgetragenen Anschauung wurde die Vergleichbarkeit derartiger Irritationen mit jenen Veränderungen angeführt, welche man bei zerebralen „Arzneimittel-Allergosen" — also den perivenösen Hämorrhagien nach Salvarsanverabreichungen u. a. m. — findet. Damit schien nun eine festgefügte Vorstellung geschaffen zu sein, in welche die charakteristischen Einzelphänomene solcher Prozesse durchaus hineinpaßten. Gerade aber eine Anzahl dieser Einzelphänomene sind es, gegen die sich zwangsläufig kritische Einwände richten müssen.

Es sei dabei vorweggenommen, daß die Gültigkeit symptomatologisch fundierter Analogieschlüsse über vergleichbare klinische Syndrome a priori schwer zu entkräften ist; wir wollen daher die klinischen Hinweise für die Existenz einer Neuroallergie vorerst einmal ausklammern. Es soll hier auch gar nicht über die Frage polemisiert werden, ob das gewebliche Substrat der postvakzinalen bzw. parainfektiösen Enzephalitis nur zu Unrecht mit einer „Neuroallergie" identifiziert wurde — ein Zweifel, den *Volland* (30) überzeugend argumentierte —, oder aber ob für den Begriff „Neuroallergie" überhaupt ein beweisendes feingewebliches Bild erbracht sei —, wie *Krauspe* (31) auf dem Hamburger Neuropathologenkongreß 1954 zur Diskussion stellte.

Dagegen scheint es uns sinnvoll, zur Vermeidung einseitiger Interpretationen alle im Effekt gleichsinnigen Reaktionsprinzipien in ein gemeinsames formales Vergleichssystem einzubeziehen. Dazu müssen wir aber den Kreis unserer Betrachtung auf einige andere, allgemeinere biologische Geschehensweisen ausdehnen.

Zunächst einmal: Gibt es histologische Veränderungen von der Art einer disseminierten perivenösen Herdenzephalitis mit Entmarkung, welche nicht als allergischer Natur angesehen werden? Diese Frage muß bejaht werden. *Jacob* (32) hat 1954 nachdrücklich darauf verwiesen, daß das Ausbreitungsmuster und auch die geweblichen Einzelelemente eines entzündlichen Prozesses im ZNS keineswegs so ohne weiteres Rückschlüsse auf die Ätiologie des Schadens erlaubt. Dies gilt insbesondere für eine Gegenüberstellung primärer Viruserkrankungen des ZNS einerseits und solcher Prozesse, welche als enzephalitische Begleitschäden bei akuten Infektionskrankheiten oder als postinfektiöse Enzephalitiden auftreten. Bei

der Encephalitis japonica, bei der Polioenzephalitis, bei Lyssa, bei der disseminierten Hundeenzephalitis u. a. m. finden wir gleichsinnige Veränderungen wie bei der postvakzinalen, bei Mumps-, Masern- und anderen Enzephalitiden, und auch wie bei der isoallergischen Enzephalitis des Versuchstieres. Es erscheint ebenso fragwürdig, eine Trennung nach der Topik des Prozesses — z. B. in polioklastische (als primär virusbedingt) und in myeloklastische (als ätiologisch ungeklärte) Enzephalitiden vornehmen zu wollen. Wir dürfen an die Panenzephalitis *Pette-Döring* (33) erinnern, eine Erkrankung mit Befall der weißen sowie der grauen Substanz, bei der man eine Virusätiologie annimmt; wir dürfen ferner in diesem Zusammenhang auf die ebenfalls in der grauen als auch in der weißen Substanz sich abspielende subakute sklerosierende Leukoenzephalitis von *van Bogaert* (34) hinweisen. Und endlich ist das Phänomen der Entmarkung ebenfalls bei primär virusbedingten Enzephalitiden nachgewiesen worden; — beispielsweise bei der Hundestaupe (*Hurst* [35a]), bei der murinen Entmarkungsenzephalitis von *Cheever* und Mitarbeiter (36) u. a. m. Entmarkungen können auch durch chemische Noxen bzw. deren Auswirkungen im Organismus, z. B. bei der Zyankalivergiftung auftreten (35b). Die subakuten bzw. chronischen Enzephalitiden mit Entmarkung, wie die subakute sklerosierende Leukoenzephalitis *van Bogaert* oder die subakute Einschlußkörperchenenzephalitis *Dawson* (37) und deren diskutierte Herpesvirusätiologie können hier außer acht gelassen werden.

Alle diese Beispiele bestätigen lediglich, daß das Nervengewebe verhältnismäßig monoton und gleichartig auf unterschiedlichste Noxen reagieren kann, und daß es nicht ratsam ist, das morphologische Substrat eines enzephalitischen Prozesses als Beweismittel für dessen Ätiologie oder Pathogenese so ohne weiteres einzusetzen.

Damit verliert aber die These von der allergischen Genese der postvakzinalen und parainfektiösen Enzephalitiden oder Neuritiden einiges an Überzeugungskraft. Da das feingewebliche Korrelat derartiger Erkrankungen nun zumindest auch die **Möglichkeit eines primär-erregerbedingten Schadens** offenläßt, können wir nicht umhin, auch einige klinische Gegebenheiten zu betrachten.

Wodurch ist denn eigentlich eine postvakzinale bzw. parainfektiöse Enzephalitis gekennzeichnet? Da ist vor allen Dingen die von *Keller* (38b) so bezeichnete „normierte Inkubationszeit" zu nennen; hierdurch wird die immer wieder bestätigte Beobachtung benannt, daß zwischen der primären Infektion in Form einer Kuhpocken- bzw. Rabiesimpfung und dem Beginn zentralnervöser Erscheinungen ein Zeitintervall von meist 9—12 Tagen liegt; dies entspricht einer ebenfalls recht konstanten Spanne von 3—5 Tagen bei den Enzephalitiden nach einigen exanthematischen Viruskrankheiten sowie nach Mumps u. a. m.

Es liegt nun nach allen bisher vorgebrachten Einwänden nahe, die postvakzinalen und parainfektiösen Enzephalitiden auf einen Virusschaden zu beziehen. Der Nachweis des Vakzinevirus im Liquor von Kindern mit entsprechendem Krankheitsbild (z. B. *Weisse, Krücke, Siegert* [39]) und die Erzeugung eines masernartigen Krankheitsbildes beim Affen nach Überimpfung von Hirngewebssuspension eines Masern-Enzephalitis-Falles (*Shaffer* und Mitarbeiter [40]) stützen diese Vorstellung. Andererseits ist ein solcher Erregernachweis im ZNS kein unumstößliches Beweismittel für den primären Virusschaden. Die Virämie, und damit die Gegenwart der Erreger im Gehirn, kann auf jeden Fall infolge der Grundkrankheiten angenommen werden. Eine solche Enzephalitis könnte also — noch dazu wo sie in einem recht gleichbleibenden Zeitabstand von dem Eintritt des Erregers in den Wirtsorganismus manifest wird — auf dem Boden einer Allergie entstanden sein. Denn die Voraussetzung für die Anerkennung einer Allergie — nach *v. Pirquet* (41) einer monospezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion — ist gegeben.

Nun ist aber noch ein weiterer Umstand zu berücksichtigen: Es zeigt sich immer wieder, daß im Gefolge einer Pockenschutzimpfung und anderer infektiöser Prozesse auch zufällig begleitende Wirts-Erreger-Beziehungen klinisch manifest werden. Wir möchten auf Beobachtungen von Soor-Angina- (*Keller* [38a]), von Pneumonien, von Enterokokken-Meningitis (*Gädeke* [42]) während des Areastadiums einer Kuhpockenvakzinierung hinweisen. Wir nennen weiterhin einen Fall von Meningokokken-Meningitis nach Masern (*Brehme* [43]), und wir möchten an die herpetischen Läsionen bei bakteriell bedingten Infektionen erinnern. Und nicht nur dies: *Keller* (38d) konnte zeigen, daß tuberkulinnegative Säuglinge während des Areastadiums einer Kuhpockenimpfung gegen albumosefreies Tuberkulin passager positiv reagieren.

Ein solches Mitreagieren ist aber nicht als Allergie im strengen Sinne zu bezeichnen; es ist vielmehr nach *Moro* und *Keller* „eine von der spezifischen" — also z. B. der vakzinalen — „Allergie induzierte Reaktionsveränderung des Organismus gegenüber unspezifischen, d. h. vom primären Allergen verschiedenen Reizstoffen belebter oder unbelebter Natur". Dieses Phänomen wird aber von *Moro* und *Keller* (44 a, b) als **Parallergie** bezeichnet. Hierbei liegt — ganz allgemein gesprochen — eine erhöhte Entzündungsbereitschaft vor; im besonderen Falle eines bislang asymptomatischen Wirts-Erreger-Kontaktes kann dabei infolge der Änderung der ökologischen Situation eine Steigerung dieser Beziehung bis in den Bereich klinischer Krankheit erfolgen. Daß wenigstens bei einem Teil der postvakzinalen bzw. parainfektiösen Enzephalitiden dieses pathogenetische Prinzip diskussionsfähig ist, läßt sich aus folgendem ableiten: Es ist des öfteren beobachtet worden, daß in bestimmten Arealen eine auffällige, zeitlich und örtlich begrenzte Häufung postvakzinaler Enzephalitiden auftrat (*Hamburger* [45], *Kaiser* [46], *Betke* und *Kaiser* [47], *Bouwdijk-Bastiaanse* [48]); die verwendete Lymphe konnte hierfür nicht ohne weiteres verantwortlich gemacht werden, weil die Verwendung der gleichen Charge in anderen Gebieten — wie in einem Teil dieser Beobachtungen ausdrücklich erwiesen war — keine derartigen Komplikationen zur Folge hatten. Es liegt also der Schluß nahe, daß solche regionalen Häufungen postvakzinaler Komplikationen von Fall zu Fall auf ein zusätzliches Agens zurückzuführen seien, dessen Wirkung durch den vorangehenden Primärschaden „aktiviert" wird. Diese Aktivierungshypothese — ein unglückliches Schlagwort, da die Bezeichnung der Aktivierung gar zu leicht fälschlich auf den „aktivierten" Erreger bezogen wird — ist ebenso wie alle bisher skizzierten Vorstellungen über die parainfektiösen Enzephalitiden eben auch eine Hypothese. Sie bleibt es so lange, als die Verantwortlichkeit des jeweiligen Erregers für die Erkrankung nicht bewiesen ist.

So bleiben heute alle Versuche, die Pathogenese der postvakzinalen und parainfektiösen Enzephalitiden zu klären, den sicheren Beweis schuldig. Zwar ist der allergischen Hypothese durch die gewonnenen Kenntnisse über die isoallergische Enzephalitis am meisten Vorschub geleistet worden, jedoch verbieten, auch wenn man von den angeführten Bedenken gegen eine solche Deutung absieht, die höchst künstlichen Bedingungen (Verwendung des *Freund*schen Adjuvans), die hierbei geschaffen werden, eine Übertragbarkeit auf die natürlichen Gegebenheiten.

Alle vorgetragenen Versuche, die Pathogenese parainfektiöser Erkrankungen und besonders postvakzinaler Enzephalitiden zu erklären, können nun abgetan werden mit der Begründung, daß die meisten angeführten Phänomene nicht ausreichend durchleuchtet oder befriedigend abgeklärt seien. Die bislang divergierenden Interpretationen verstärken das Gefühl der Unsicherheit. Man kann weiterhin auch die Ansicht vertreten, daß diese Fragen doch nun recht eigentlich außerhalb der engeren Arbeitssphäre des Klinikers lägen. Der erstgenannte Einwand verliert an Gewicht, wenn wir uns vor Augen halten, daß die Gegebenheit der postvakzinalen

Enzephalitis unbestreitbar ist; die „Natur" dieser Fehlleistung mag als eine bloß von unserem Denken abhängende Form der Bezeichnung und Bewertung fragwürdig sein; ihre Realität wird dadurch nicht berührt. Und die Erkenntnis ihrer Realität — und zwar in zunehmendem Maße — fordert den Versuch einer Abhilfe. Das gilt vordringlich für die Prophylaxe derartiger Schäden. Diesem Gebot ist der Arzt ganz besonders in einer Gegenwart verpflichtet, welche sich immer mehr der Übernahme einer persönlichen Abwendung oder Minderung entstandener Leiden und Schäden innerhalb eines engeren menschlichen Kreises durch ein Ausweichen in die unpersönliche Kälte einer anonymen Sozialität entzieht.

Schrifttum auf Wunsch vom Verfasser.

Anschr. d. Verff.: Dozent Dr. med. R. Gädeke, Univ.-Kinderklinik, Freiburg i. Br., Mathildenstr. 1; Dr. med. G. Strunk, Chirurg. Univ.-Klinik, Freiburg i. Br.

DK 616.831-002-02

Aus der Universitäts-Frauenklinik Freiburg (Direktor: Prof. Dr. med. *M. Kneer*)

Das Oberflächenkarzinom der Portio uteri

von M. KNEER und H.-G. HILLEMANNS

Zusammenfassung: Das sog. Oberflächenkarzinom des Gebärmutterhalses wird in einer Häufigkeit von etwa 0,8% bei der durch Kolposkopie und Zytologie erweiterten gynäkologischen Untersuchung gefunden, und zwar sind vorwiegend jüngere Frauen um das 40. Lebensjahr betroffen. Symptome in Form unregelmäßiger Blutungen oder eines blutigen Fluors waren bei einem Drittel der Kranken vorhanden. Es wird auf die Bedeutung der sog. „Erosion", der leukoplakischen Veränderungen und der blutenden „roten Fläche" hingewiesen. Kolposkopie und Zytologie haben sich als wertvolle Suchmethoden erwiesen. Für die klinische Wertung ist wichtig, daß das krebsige Epithel zwar in 20—30% im Verlauf von Jahren zu einem invasiven Karzinom werden kann, aber noch nicht als Krebs zu bezeichnen und zu behandeln ist. Eine möglichst gründliche Gewebsentnahme ist jedoch notwendig, da das Oberflächenkarzinom Randbelag eines invasiven Karzinoms sein kann. Der Gang der Diagnostik und Therapie an der Freiburger Klinik wird im einzelnen dargestellt. Eine genaue Diagnostik und fortlaufende Kontrolle vorausgesetzt, ist die sog. Konisation der Portio mit Zervixabrasio und Elektrokoagulation des Wundgebietes ausreichend, so daß Menstruation und Konzeptionsfähigkeit erhalten werden können. Unter 13 Frauen, bei denen von diesem Vorgehen abgewichen wurde, sind 2 an einem invasiven Karzinom erkrankt.

Summary: The so-called intraepithelial cancer of the cervix of the womb is found with an incidence of 0.8% in gynaecological examinations extended by colposcopy and cytological diagnosis. Young women of about 40 years are chiefly affected. A third of them gave evidence of irregular haemorrhages or of a blood containing discharge. Attention is drawn to the so-called erosion, the leukoplakia-like alterations, and the bleeding "red surface". Colposcopy and cytology have proved their outstanding usefulness as diagnostic methods. For clinical evaluation it is important to note that in the course of several years the cancerous epithelium may develop into an invasive cancer in 20—30% of the cases, but that it cannot be designated or treated as cancer. An as thorough as possible excision of tissue, however, is necessary because the intraepithelial cancer may be the marginal layer of an invasive cancer. The procedure of diagnostic and therapeutic methods at the Freiburg university clinic is described in detail. Provided that a clear diagnosis is established and that subsequent checks are carried out, the so-called coning of the cervix and electrocoagulation of the wounded area are considered as adaquate therapy, so that menstruation and capacity for conception can still be maintained. For special reasons, 13 women underwent different therapy, and 2 of them later developed invasive cancer.

Résumé: Le cancer dit cancer superficiel du col de l'utérus se rencontre à raison d'une fréquence d'environ 0,8% lors de l'exploration gynécologique, complétée par la colposcopie et la cytologie; en majeure partie, des femmes plus ou moins jeunes, frisant la quarantaine, en sont affectées. Un tiers des malades accusèrent des symptômes sous forme d'hémorragies irrégulières ou d'une leucorrhée sanglante. Les auteurs insistent sur la signification de la soi-disante «érosion», des altérations leucoplasiques et de l'«aire rouge» sanglante. La colposcopie et la cytologie se sont avérées être des méthodes d'exploration précieuses. Pour l'estimation clinique, il importe que l'épithélium cancéreux puisse évoluer dans 20 à 30% des cas, au cours de plusieurs années, à un cancer invasif, qu'il ne convient cependant pas de qualifier de cancer et de traiter comme tel. Un prélèvement aussi radical que possible de tissus est toutefois indispensable, étant donné que le cancer superficiel peut être l'enduit marginal d'un cancer invasif. L'allure du diagnostic et de la thérapeutique à la Clinique de Fribourg est exposée d'une façon détaillée. A condition de procéder à un diagnostic précis et à un contrôle suivi, il suffit de la conisation du museau de tanche avec abrasion cervicale et électrocoagulation de la région vulnéraire, si bien que le flux menstruel et la conceptibilité peuvent être maintenus. Parmi 13 femmes, non soumises à ce mode opératoire, 2 contractèrent un cancer invasif.

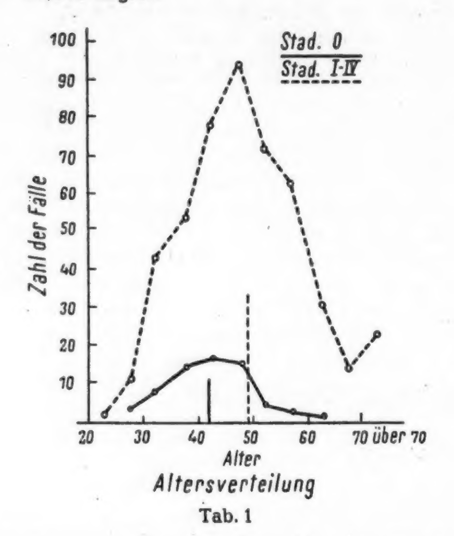
Die differenzierte gynäkologische Untersuchung, ergänzt durch die Kolposkopie und die Zytologie, hat das Problem des sogenannten Oberflächenkarzinoms aufgeworfen, das zwar seit langem bekannt ist, aber in dieser Häufigkeit bisher nicht zur Entscheidung stand. Es beschäftigt damit auch in zunehmendem Maß den Arzt außerhalb der Fachkliniken. In dieser Zeitschrift (1956, S. 1269) haben *Randerath* und *Hieronymi* eine zusammenfassende Darstellung der Problematik des Oberflächenkarzinoms aus pathologisch-anatomischer Sicht gegeben. Wir wollen im folgenden die Frage vom klinischen Standpunkt aus darstellen, und zwar unter den Gesichtspunkten der Häufigkeit, der Diagnose, der klinischen Wertung und der notwendigen Behandlung.

1. **Die Häufigkeit:** Seit der Einführung einer systematischen Untersuchung an der Freiburger Frauenklinik wurden vom 1. 3. 1953 bis 31. 12. 1956 insgesamt 63 sogenannte Oberflächenkarzinome gefunden. Der Kreis der Untersuchten umfaßt folgende Gruppen: In der Vorsorgeuntersuchung 8367 Frauen, bei denen 57 Oberflächenkarzinome gefunden wurden, das sind 1 : 147 = 0,68%. Diese Zahl, die bei Abzug der wiederholt zur Untersuchung Gekommenen sich auf etwa 0,8% erhöhen würde, entspricht ungefähr den Häufigkeitsangaben von *Held* in Zürich (0,54%) und *Limburg* in Hamburg (0,72%).

Dazu kommen weitere 6 Oberflächenkarzinome, die bei insgesamt 10 621 Kranken der Klinik, die wegen der verschiedensten gynäkologischen Erkrankungen im gleichen Zeitraum zur Aufnahme kamen, gefunden wurden.

Die Gesamtzahl von 63 Oberflächenkarzinomen bei 18 988 Untersuchten ergibt eine Häufigkeit von 1 : 301 = 0,33%. *Held* fand unter den gleichen Voraussetzungen eine ähnliche Häufigkeit, und zwar 1 : 324 = 0,31%.

Im gleichen Zeitraum wurden in die Klinik 498 Kollumkarzinome aufgenommen, so daß sich eine Relation von 561 : 63 = 11,2% ergibt.



Tab. 1

Die Mitteilungen anderer Kliniken, die ein Häufigkeitsverhältnis von Oberflächenkarzinom zu Kollumkarzinom zwischen 3% bis zu 27,7% *(Limburg* [1954]*)* angeben, sind nur mit Vorbehalt zu vergleichen, da sie sich jeweils auf den Zugang von Kollumkarzinomen, also auf eine nach den einzelnen Kliniken wechselnde Zahl beziehen. Es ist jedoch offensichtlich, daß die Häufigkeit zu einem wesentlichen Teil davon abhängt, mit welcher Intensität man nach derartigen Veränderungen sucht.

Bei histologischen Untersuchungen an Operationspräparaten, die wegen nicht krebsbedingter Erkrankungen gewonnen wurden, fand *Piringer* (Wien) bei 361 Uteri 6mal = 1,66% ein Oberflächenkarzinom der Portio, *Ahrens*, dessen Abbildungen jedoch nicht völlig überzeugen können, sogar in 2,6% (unter 381 Fällen 10mal). Die letztere Zahl kommt der von *Hamperl, Kaufmann* und *Ober* bei der Graviden gefundenen Häufigkeit am nächsten. Die Autoren haben bei 463 Frauen in der Schwangerschaft systematisch aus der Portio bei 12 Uhr — offenbar eine besondere Prädilektionsstelle — Gewebe entnommen und dabei 11 Oberflächenkarzinome = 2,37% gefunden. Wenn wir zunächst die Befunde bei der Graviden wegen der der Schwangerschaft eigenen Besonderheiten außer acht lassen, so ist selbst der von *Piringer* angegebene untere Wert mit 1,6% überraschend hoch. Wenn sich diese Häufigkeit bei weiteren systematischen Untersuchungen am nicht graviden Uterus bestätigt, so müssen wir feststellen, daß selbst die erweiterte gynäkologische Untersuchung, die unter optimalen Bedingungen eine Häufigkeit von 0,8% ergibt, nur die Hälfte dieser Veränderungen erfaßt.

Die **Altersverteilung** des Oberflächenkarzinoms im Vergleich zu den Kollumkarzinomen (s. Tab. 1) zeigt eine Häufung des Oberflächenkarzinoms (Stadium 0) um das 40. Lebensjahr mit einem Mittel von 42,5 Jahren, während das Mittel der Kollumkarzinome (Stadium I—IV) bei 49 Jahren liegt. Ob man aus dieser zeitlichen Differenz auf einen Zusammenhang zwischen Oberflächenkarzinom und späterem invasivem Karzinom schließen darf, bleibe zunächst dahingestellt. Jedenfalls finden wir in Übereinstimmung mit *Held, Limburg, Schubert* u. a., daß das Oberflächenkarzinom häufiger bei jüngeren Frauen gefunden wird.

2. Für die Diagnose des Oberflächenkarzinoms ist in letzter Entscheidung allein der histologische Befund maßgebend. Es ist jedoch zu fragen, ob nicht Symptomatologie und gynäkologischer Befund wenigstens einen Hinweis geben können.

Unter unseren 63 Kranken hatten 20 **Symptome** angegeben in Form von unregelmäßigen Blutungen oder Kontaktblutungen (13) oder in Form eines blutigen Fluors (7), das sind insgesamt 32%. Daß die Symptomatologie geringfügig ist, nimmt nicht wunder, da der Oberflächenbelag zumeist noch nicht ulzeriert ist. *Held* gibt die Häufigkeit der verwertbaren Symptome in Übereinstimmung mit anderen Klinikern mit rund 40% an.

Wie wichtig die Symptomatologie jedoch als Hinweis für den Arzt ist, geht aus folgender Aufstellung hervor (Tab. 2). Unter 20 Frauen mit Symptomen wurden 17 vom Hausarzt zur genauen Untersuchung überwiesen. Wir erleben es in unserer Beratungsstelle nicht nur bei den Oberflächenkarzinomen immer wieder, wie wichtig bei der Früherfassung des Krebses der tüchtige und aufmerksame Hausarzt ist.

Tab. 2: **Veranlassung zur Untersuchung, die zur Entdeckung des Oberflächenkarzinoms führte**

Aus eigener Initiative		Durch einweisenden Arzt	
Von 63 OC 37 = 59 %		Von 63 OC 26 = 41%	
ohne Symptome	mit Symptomen	ohne Symptome	mit Symptomen
34	3	9	17

Von 63 Oberflächenkarzinomen hatten 20 verdächtige Symptome. Davon wurden 17 auf Grund der Symptome vom Hausarzt eingewiesen.

Der **makroskopische Befund** ist in der überwiegenden Zahl uncharakteristisch. Unter 63 Kranken hatten nur 5 (= 8%) einen verdächtigen Befund bei der Spiegeluntersuchung. Zwei Veränderungen lassen sich jedoch bereits makroskopisch erkennen, die auf jeden Fall einer genaueren Klärung bedürfen: die Leukoplakie, die durch die Schillersche Jodprobe besonders markant wird, und die bei geringer Berührung blutende rote Fläche.

Erst die Kolposkopie ermöglicht eine genauere Differenzierung, unter denen die von *Hinselmann* als Matrixbezirke bezeichneten Befunde — Leukoplakie, Grund und Felderung — sowie die sogenannte atypische Umwandlungszone *(Treite, Zinser, Glatthaar)* die Probeexzision zur genauen histologischen Klärung erfordern. In etwa 10% der beschriebenen Veränderungen wird ein Oberflächenkarzinom oder ein beginnendes invasives Karzinom gefunden. Der Wert der Kolposkopie als Suchmethode ist demnach unbestreitbar, ebenso wie die Zytologie bei der Aufdeckung solcher „präklinischer Karzinome" *(Zinser)* sich bewährt hat, zumal dann, wenn das maligne Epithel intrazervikal wächst und an der Portiooberfläche keine dem Auge oder dem Kolposkop auffällige Veränderung nachweisbar ist.

Auch aus unserer Erfahrung ist zu bestätigen, daß die gleichzeitige Anwendung beider Methoden die besten Resultate gibt. Wir fanden bei 81% der Oberflächenkarzinome überwiegend an der Portiooberfläche auffallende Veränderungen, während in 19% das atypische Epithel vorwiegend oder ausschließlich (in 3 Fällen) endozervikal sich ausbreitete. Diese am histologischen Befund erhobene Verteilung entspricht sehr genau dem Prozentsatz der durch die Kolposkopie oder durch die Zytologie bei der Erstuntersuchung entdeckten Veränderungen (Tab. 3).

Tab. 3: **Häufigkeit der positiven Befunde bei Erstuntersuchung**

Anzahl OC.	Gynäk. Unters. Spiegelbefund	Kolposkop.	Zytol.
63	5 = 7,9%	51 = 81%	42 = 67%
	zusammen 81%		zusätzl. = 19%

Als notwendige Folgerung ergibt sich, daß bei allen verdächtigen Symptomen und bei der Feststellung einer sog. „Erosion" oder Leukoplakie die Kranke einer genauen Untersuchung zuzuführen ist. Die Kolposkopie kann eindeutig und mit Sicherheit gutartige von verdächtigen Befunden an der Oberfläche unterscheiden. Die Sicherheit wird durch die gleichzeitige zytologische Befundung erhöht. Ist die kolposkopische Untersuchung nicht durchführbar, dann sollte zumindest der Zellabstrich eingesandt werden. Über die Technik der Abstrichentnahme, der Fixierung und Versendung wird jede Untersuchungsstelle bereitwillig Auskunft geben.

3. **Die klinische Wertung des Oberflächenkarzinoms:** Die histologische Diagnose des Oberflächen-

karzinoms hat zur Voraussetzung, daß ein hochgradig atypisches Epithel vorliegt, in dem die für das normale Plattenepithel kennzeichnende Schichtung aufgehoben ist, das polymorphe, in allen Schichten atypische Zellen und Kerne mit vermehrten Kernteilungen aufweist. Das Epithel kann in die Zervixdrüsen unter Verdrängung des originären Schleimepithels einwachsen und die Drüsenlumina ausfüllen (Abb. 1 bis 3)*).

Wie ist dieser Befund zu werten und welche klinische Bedeutung hat er? Er zeigt alle für ein karzinomatöses Epithel kennzeichnenden Merkmale. Es fehlen jedoch die wichtigsten Kriterien, um das Oberflächenkarzinom als einen echten Krebs zu bezeichnen: Die Invasion in die Tiefe des Stromas und in die Lymphgefäße sowie die Destruktion des umgebenden Gewebes.

Jedem Erfahrenen ist es zur Genüge bekannt, wie schwer es mitunter ist, zu entscheiden, ob das atypische Epithel noch auf die Oberfläche beschränkt ist, ob ein scheinbarer oder bereits ein echter Einbruch in die Tiefe erfolgt (Abb. 4 und 5).

Wenn man bereits bei der Diagnose auf ein Oberflächenkarzinom einen strengen Maßstab anlegen soll und nicht alle Atypien des Epithels, die in allen Übergangsstadien anzutreffen sind, diesem Begriff zuordnen darf, so ist diese diagnostische Zurückhaltung noch mehr angezeigt bei der Entscheidung, ob es sich um eine beginnende Invasion handelt. Wir stimmen mit allen Autoren, die sich sowohl von pathologisch-anatomischer wie von klinischer Seite aus kritisch mit dieser Frage befaßt haben, darin überein, daß eine unscharfe „Basalmembran" oder deren eben beginnender Durchbruch und erst recht das Einwachsen in die Drüsen oder deren Ausweitung nicht als beginnendes Karzinom bezeichnet werden dürfen (*v. Albertini, Büngeler, Feyrter, Limburg* mit *Kottmeier* und *Santesson, Randerath* und *Hieronymi, Runge* und *Stoll*).

Diese Vorsicht ist besonders am Platz, wenn es sich um verdächtige Veränderungen in der Schwangerschaft mit ihren besonderen biologischen Bedingungen handelt, wie *Hamperl, Kaufmann* und *Ober* gezeigt haben.

Daß trotz aller Sorgfalt der Beurteilung gelegentlich eine Fehlentscheidung zustande kommt, zeigen sowohl die Beobachtungen, bei denen am exstirpierten Uterus nicht das erwartete invasive Karzinom, sondern ein Oberflächenkarzinom gefunden wird, ebenso wie umgekehrt statt eines vermuteten Oberflächenkarzinoms ein invasives Karzinom vorliegen kann. Ein solcher Irrtum, der zudem selten ist, liegt in den Grenzen des menschlichen Erkennungsvermögens.

Trotz dieser Schwierigkeiten muß die Entscheidung, ob ein invasives Karzinom vorliegt oder nicht, in jedem Falle mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit und unter Heranziehung von Serienschnitten angestrebt werden.

Wenn die Diagnose auf ein nichtinvasives karzinomatöses Epithel entschieden ist, so ist die weitere Frage, ob aus diesem Epithel in kürzerer oder längerer Frist eine krebsige Geschwulst werden kann. Die Pathologie lehrt uns, daß aus der Morphologie des Epithels allein keine Entscheidung über das voraussichtliche weitere Verhalten der Veränderungen getroffen werden kann (*Büchner, Letterer*). Ebensowenig haben wir bisher eine Methode, die aus dem Stoffwechselverhalten (*Limburg*) oder aus histochemischen Eigentümlichkeiten (*Runge, Ebner* und *Stoll*) eine sichere Voraussage erlaubt. Es bleibt vorläufig nur die klinische Erfahrung, die in jedem einzelnen Fall zusammen mit dem Histologen und durch fortgesetzte Kontrolle erarbeitet werden muß.

Nun zeigt die Erfahrung, daß bei den Trägerinnen eines Oberflächenkarzinoms der Portio, wenn dieses nicht genügend behandelt wurde, in 20 bis 30% ein invasives Karzinom entsteht. Die zeitliche Dauer von der Feststellung des Oberflächenkarzinoms bis zum Manifestwerden des invasiven Karzinoms beträgt bei der Mehrzahl der Fälle zwischen 2—7 Jahre, einzelne Beobachtungen reichen bis zu 12 Jahren. Es wird dazu auf die Arbeit von *Randerath* verwiesen, die eine Zusammenstellung der bisher beobachteten Fälle nach *Feyrter* zeigt. Eine Häufigkeit von 20% oder gar 30% liegt außerhalb jedes vermutbaren Zufalls, so daß ein Zusammenhang offensichtlich bestehen muß und wohl auch von keiner Seite trotz aller berechtigten Kritik und Zurückhaltung bestritten wird.

*) Die Abb. 1—6 s. S. 663 u. 664.

Für das weitere ärztliche Verhalten ist es dabei zunächst müßig, zu fragen, ob das invasive Karzinom aus dem früher festgestellten karzinomatösen Epithel nach einigen Jahren des Verharrens entstanden ist, wofür es in der experimentellen und menschlichen Pathologie einige Parallelen gibt, oder ob das Karzinom unabhängig vom Oberflächenkarzinom, gewissermaßen neu entstanden ist, und zwar bei einer Kranken, die durch das Oberflächenkarzinom bereits erwiesen hat, daß sie auf einen bestimmten Reiz mit atypischer Epithelbildung reagiert.

Die genannten Zahlen zeigen jedenfalls, daß jede Frau mit einem Oberflächenkarzinom einer genauen und ununterbrochenen Überwachung bedarf.

Aus der Aufstellung von *Feyrter* ergibt sich eine weitere Folgerung, deren Kenntnis ebenso alt ist wie das Problem des karzinomatösen Belags. Bereits *Schauenstein* (1907), *v. Franqué* (1907), *Schottländer* und *Kermauner* (1912) hatten festgestellt, daß das karzinomatöse Epithel am Rande eines invasiven Karzinoms sich ausbreiten kann (Abb. 6). Bei einer kleinen Gewebsentnahme könnte lediglich der „Randbelag" getroffen sein, so daß die Diagnose „Oberflächenkarzinom" nicht ausschließt, daß an einer anderen, von der Probeexzision nicht erfaßten Stelle ein invasives Karzinom vorliegt. Ein nicht kleiner Teil der Kollumkarzinome, die in wenigen Monaten oder im Verlauf eines Jahres nach der Erstdiagnose „Oberflächenkarzinom" auftreten, mag auf das Konto solcher unvollständiger Gewebsentnahmen gehen. Es ergibt sich daraus die Forderung nach einer möglichst gründlichen Entnahme, die gleichzeitig auch das Zervixepithel erfassen muß.

4. **Die Behandlung des Oberflächenkarzinoms:** Von den 63 Kranken unserer Klinik wurden 50 folgender Behandlung zugeführt:

Volle Karzinomtherapie		8
davon Radikaloperationen	4	
Radium-Röntgen-Therapie	4	
Vaginale Uterusexstirpation ohne Adnexe		7
Portioamputation		4
Konisation mit Abrasio		31
zusammen		50

Alle 50 Frauen sind bisher gesund geblieben.

Bei weiteren 13 Frauen wurde lediglich eine gezielte Gewebsentnahme gemacht, 2 davon sind an einem Karzinom erkrankt. Über sie wird gleich noch zu berichten sein.

In dieser ungefähr chronologischen Reihenfolge spiegelt sich die Änderung in der Wertung des Oberflächenkarzinoms wieder. Während am Anfang eine Überwertung in Richtung des Karzinoms ihren Ausdruck in der vollen Krebsbehandlung fand, sind wir in unseren Maßnahmen immer mehr zurückhaltend geworden. Bei den konservativ behandelten 35 Frauen (Portioamputation oder Konisation) sahen wir bisher kein Karzinom entstehen, wobei einschränkend hinzuzufügen ist, daß die Beobachtungszeit von maximal 4 Jahren noch zu kurz ist, um Endgültiges sagen zu können. Wir sehen jedoch aus den Mitteilungen anderer Kliniker, daß sie in der Mehrzahl den gleichen zurückhaltenden Standpunkt mit denselben guten Ergebnissen vertreten, wobei die Namen von *Hinselmann, Mestwerdt, Kaufmann, Martius, Schubert* und *Limburg, Runge* und *Stoll* in Deutschland, die Züricher Schule unter *Anderes, Held, Wespi* und *Glatthaar, Antoine* und *Navratil* in Österreich, *Kottmeier* und seine Mitarbeiter in Stockholm und nicht zuletzt die Pariser Kliniker *Funck-Brentano, Moricard, Palmer* u. a. genannt werden sollen. Wenn wir die Summe dieser Erfahrungen zusammenfassen, so ist beim Oberflächenkarzinom eine radikale Karzinomtherapie nicht erforderlich, eine einfache Uterusexstirpation ist nur in wenigen Ausnahmefällen angezeigt; in der überwiegenden Zahl ist

eine konservative Behandlung mit genauer nachfolgender Kontrolle ausreichend.

Voraussetzung ist allerdings immer wieder eine **umfassende Diagnostik**, die gleichzeitig die Behandlung darstellt. Wir gehen dabei in einer genau festgelegten Reihenfolge vor, die sich gut bewährt hat (siehe auch *Held, Limburg* u. a.):

1. Nach vorausgehender Sekretentnahme aus der Zervix und von der Portiooberfläche nach *Ayre* zur zytologischen Untersuchung wird bei verdächtigem kolposkopischem Befund unter dem Kolposkop an der Stelle der auffallendsten Veränderung eine Probeentnahme mit einer schneidenden Löffelzange gemacht. Daß diese sogenannte Knipsbiopsie, wie sie *Hillemanns* und *Vestner* aus unserer Klinik eingehend beschrieben haben, gezielt unter dem Kolposkop gemacht wird, ist von ganz besonderer Wichtigkeit. Häufig wird außerdem eine Zervixkurettage durchgeführt, die sich mit kleinem Instrument bei vorsichtiger Handhabung ebenso wie die Knipsbiopsie ambulant und ohne Narkose bewerkstelligen läßt.

2. Zeigt die histologische Untersuchung des so gewonnenen Materials ein in allen Schichten atypisches Epithel, so muß die Kranke stationär aufgenommen werden. In Narkose wird der gesamte veränderte Bezirk an der Portio in Form eines Kegels, dessen Spitze in 2—3 cm Höhe liegt, also unter Mitnahme eines Teils der Zervixschleimhaut entfernt. Diese sog. **„Konisation"** entfernt wesentlich mehr Gewebe als die „Ringbiopsie", die lediglich den Bereich des äußeren Muttermundes erfaßt.

Die Abtragung des Kegels mit der elektrischen Schlinge gibt zwar hinsichtlich der späteren Epithelisierung vorzügliche Resultate, sie zerstört jedoch das Gewebe zu stark und erschwert damit die histologische Entscheidung. Wir haben deshalb dieses Verfahren wieder verlassen und führen die „Konisation" mit dem Skalpell durch. Nach einer gründlichen Abrasio der verbleibenden Zervixschleimhaut wird die Wundfläche elektro-koaguliert. Sie epithelisiert auch ohne Naht sehr gut.

Von diesem Modus der „Konisation" sind wir in 13 Fällen abgewichen, bei denen zum größeren Teil aus äußeren Gründen, zum Teil wegen der geringen Ausdehnung des kolposkopisch veränderten Bezirks lediglich eine gezielte Gewebsentnahme gemacht wurde.

Von diesen 13 Frauen sind 2 an einem invasiven Karzinom erkrankt:

1. 29j. Frau kommt in der ersten Schwangerschaft mit einem nicht mehr aufzuhaltenden Abort. Wegen der Berührungsblutung Probeexzision aus einer kolposkopisch und zytologisch unauffälligen Zervix. Histologisch: atypisches Epithel, auf die Oberfläche beschränkt. 6 Monate später bei ausgiebiger Exzision an mehreren Stellen, die in 1300 Schnitten untersucht wird, wiederum atypisches Epithel, auf die Oberfläche beschränkt. Nach 3 Monaten, also 9 Monate seit Beginn der Beobachtung: kleines, exophytisch wachsendes Kollumkarzinom.

2. 44j. Frau, Probeexzision: atypisches Epithel. Die Frau folgt dem dringenden Rat zur Klinikaufnahme nicht, der zur Vornahme der Konisation vorgeschlagen wird. Sie wird inzwischen an einem Magenkarzinom (!) operiert. Auf wiederholte dringende Mahnung erscheint sie 1 Jahr 8 Monate nach der ersten Untersuchung: großes exophytisches Portiokarzinom, Stadium II.

Auf Grund aller Erfahrung müssen wir sagen, daß eine Konisation entweder das bereits infiltrierende Wachstum früher hätte erkennen lassen; falls es sich jedoch noch an allen Stellen um eine Oberflächenausbreitung handelte, hätten die geschilderten Maßnahmen ein späteres invasives Wachstum mit großer Wahrscheinlichkeit verhüten können.

Wir haben aus diesen Beobachtungen für uns die Konsequenz gezogen, daß in allen Fällen die Konisation durchzuführen ist, auch wenn die kolposkopisch erfaßbare Veränderung räumlich eng begrenzt und die Ausbreitung des atypischen Epithels scheinbar geringfügig ist. Die Entartung zu einem invasiven Krebs ist offensichtlich nicht nur ein quantitatives, sondern in erster Linie ein qualitatives Problem.

3. Das entnommene Gewebe muß in Stufenabschnitten untersucht werden. Trotz der großen Mühe, die dieses Vorgehen verlangt, kann man von dieser Forderung wegen der ungeheueren Wichtigkeit der weiteren Entscheidung nicht abgehen. Ist ein invasives Karzinom eindeutig nachgewiesen, so muß die radikale Krebstherapie mit allen ihren Konsequenzen durchgeführt werden, auch wenn die Invasion noch gering ist. Handelt es sich dagegen um ein sogenanntes Oberflächenkarzinom, so genügen bereits die für die Diagnostik durchgeführten Maßnahmen: Die ausgiebige Exzision in Form eines Konus, die gründliche Zervixkurettage und die nachfolgende Koagulation der Wundfläche. Eine einfache vaginale Uterusexstirpation führen wir allenfalls bei einer Kranken über 45 Jahren durch, und dann nur, wenn die Zervix in ganzer Ausdehnung ein atypisches Epithel zeigt.

Alle Frauen bleiben in sorgfältiger **Überwachung**, die auch für die Zukunft zeigen muß, ob dieses konservative Vorgehen beibehalten werden kann. Wenn wir auf dem richtigen Weg sind, dann haben wir den meist noch jungen Frauen die Menstruation und die Fortpflanzungsfähigkeit erhalten und eine gefährliche spätere Erkrankung verhütet, die wenigstens einem Teil dieser Frauen droht.

Auch wenn nur 20—30% dieser Kranken später ein invasives Karzinom bekommen würden, so bleibt die frühe Erfassung und die frühzeitige Behandlung des Oberflächenkarzinoms ein erstrebenswertes Ziel, das vor allem durch die vorsorgende Untersuchung erreichbar ist. Wenn wir hinzufügen, daß unsere **Vorsorgeuntersuchung** außerdem in rund 1% der Untersuchten invasive Karzinome, und zwar überwiegend in frühen Stadien mit guten Heilungschancen aufdeckt, so ist der Wert dieser oft angefeindeten Einrichtung eindrucksvoll erwiesen. Wir glauben überdies, an unserer Freiburger Untersuchungsstelle, die ihre beispielhafte Organisation ihrem früheren Direktor *W. Wolf* verdankt, bewiesen zu haben, daß eine Geschwulstberatungsstelle keineswegs gegen den Hausarzt, sondern mit ihm arbeitet, ja sogar auf seine Aufmerksamkeit und tätige Mitarbeit angewiesen ist, wenn sie wägbare Erfolge erzielen will.

Schrifttum: 1. Ahrens, C. A.: Geburtsh. u. Frauenhk., 14 (1954), S. 980 bis 989. — 2. v. Albertini, A.: Histologische Geschwulstdiagnostik. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1955); Handbuch d. Allg. Pathologie: Büchner, F., Letterer, E., Roulet, F. 6. Bd., 3. Teil, 1—16. Springer Verlag, Berlin (1956). — 3. Anderes, E.: Schweiz. med. Wschr. (1936), S. 1107. — 4. Anderes, E., Wespi, H. J.: Geburtsh. u. Frauenhk., 3 (1941), S. 248. — 5. Antoine, T.: Kongreßband Intern. Gyn. Kongreß, Verlag Georg, S. A. Genève (1954), S. 186; Klinische Fortschritte Gynäkologie. Verlag Urban & Schwarzenberg, Wien (1954). — 6. Büchner, F.: Allgemeine Pathologie. 2. Aufl. Verlag Urban & Schwarzenberg, München (1956). — 7. Büngeler, W.: Symposion über Carcinoma in situ 22. 5. 55 in Hamburg. Strahlentherapie, 99 (1956), S. 340/41. — 8. Feyrter, F.: Symposion über Carcinoma in situ. 22. 5. 55 in Hamburg, Strahlentherapie, 99 (1956), S. 338, 339, 343. Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1628—1632, 1686—1691. — 9. v. Franqué, O.: Zschr. Geburtsh., 44 (1901), S. 173; Zschr. Geburtsh., 60 (1907), S. 237. — 10. Funck-Brentano, P., Moricard, R., Palmer, R., De Brux, J.: Extr. Bull. Féd. soc. gyn., 4 (1952), S. 80—144. — 11. Glatthaar, E.: Studien über die Morphogenese des Plattenepithelkarzinoms der Portio vaginalis uteri. Verlag S. Karger, Basel (1950). — 12. Hamperl, H., Kaufmann, C., Ober, K. G.: Arch. Gynäk., 184 (1954), S. 181—280. — 13. Held, E.: Arch. Gynäk., 183, Kongreßband (1953), S. 322—364. — 14. Hillemanns, H. G., Vestner, H.: Geburtsh. Frauenhk., 16 (1956), S. 931—941. — 15. Hinselmann, H.: Der gegenwärtige Stand der Kolposkopie aus Klinische Fortschritte, Gynäkologie. Verlag Urban & Schwarzenberg (1954). Krebsarzt, 8 (1953), S. 1—7. — 16. Hinselmann, H., Schmitt, A.: Die Kolposkopie, Verlag Girardet, Wuppertal (1954). — 17. Kottmeier, H. L.: Symposion über Carcinoma in situ 22. 5. 55 in Hamburg. Strahlentherapie, 99 (1956), S. 340. — 18. Letterer, E.: Disk. in Pirwitz, Grundlagen und Praxis chem. Tumorbehandlung. S. 65. Springer-Verlag (1954). — 19. Limburg, H.: Die Frühdiagnose des Uteruskarzinoms. 3. Aufl. Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1956); Symposion über Carcinoma in situ 22. 5. 55 in Hamburg. Strahlentherapie, 99 (1956), S. 341. — 20. Limburg, H., Kottmeier, H. L., Santesson, Limburg, H.: Die Frühdiagnose des Uteruskarzinoms. 3. Aufl. (1956). Verlag Georg Thieme, Stuttgart. — 21. Martius, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 226—227. — 22. Mestwerdt, G.: Atlas der Kolposkopie. Verlag Gustav Fischer, Jena (1949). Zschr. Geburtsh. Stuttgart, 138 (1953), S. 174—186. — 23. Navratil, E.: Symposion über Carcinoma in situ 22. 5. 55 in Hamburg. Strahlentherapie, 99 (1956), S. 341; Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. Hdb. IV. Bd. Gynäkologie, 1. Teil. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin (1955), S. 639—770. — 24. Piringer-Kuchinka, A., Martin, J., Kofler, E.: Geburtsh. u. Frauenhk., 16 (1956), S. 971—993. — Randerath, E., Hieronymi, G.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 1269—1274. — 26. Runge, H., Ebner, H., Lindenschmidt, W.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1525—1529/1543. — — 27. Runge, H., Stoll P.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955) S. 1069—1072, S. 1120—1124. — 28 Schauenstein, W.: Arch. Gynäk., 85 (1908), S. 576. — 29. Schottländer, J.: Zbl. Gynäk. (1907), S. 750; Arch. Gynäk., 100 (1913), S. 225. — 30. Schottländer, J., Kermauner, F.: Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms. S. Karger Verlag, Berlin (1912). — 31. Schubert, G.: Med. Klin., 49 (1954), S. 14. — 32. Stoll, P., Ebner, H., Lindenschmidt W.: Geburtsh. Frauenhk., 14 (1954), S. 1065—1080. — 33. Treite, P.: Die Frühdiagnose des Plattenepithelkarzinoms am Collum uteri. F. Enke Verlag, Stuttgart (1944). — 34. Wespi, H. J.: Enstehung und Früherfassung des Portiokarzinoms. B. Schwabe & Co. Verlag, Basel (1946). — 35. Zinser, K. H.: Symposion über Carcinoma in situ 22. 5. 1955 in Hamburg. Strahlentherapie, 99 (1956), S. 342; Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. 2. Aufl. (1957). Verlag Gustav Fischer, Jena.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. M. Kneer und Dr. med. H.-G. Hillemanns, Univ.-Frauenklinik, Freiburg i. Br., Hugstetter Str. 55.

DK 618.146-006.6

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Sarre*)

Moderne Therapie des nephrotischen Syndroms

von H. SARRE

Zusammenfassung: Eingangs werden die verschiedenen Ätiologien des nephrotischen Syndroms (n.S.) besprochen (Nephritiden, chronische Infekte, Gefäßerkrankungen, chronische Intoxikationen, Paraproteinosen u. a.). Der chronische Eiweißverlust führt zur Schrumpfung des Plasmavolumens und Anämie, die zunächst durch Plasma- und Blutransfusionen bekämpft werden muß, damit nicht im Circulus vitiosus Aldosteron und ADH die Wasser- und NaCl-Retention verschlechtern. Dann ist heute die Therapie der Wahl ACTH oder besser Prednison oder Prednisolon, als Stoßtherapie, eventuell von Zeit zu Zeit wiederholt, aber auch u. U. mit kleinen Dosen als Dauermedikation zwischen 2 Prednison-Stößen. Wichtig ist dabei Kontrolle der Kationen (Natrium, Kalium, Kalzium), vor allem wegen der drohenden Hypokaliämie. Wirkung auf zwei Wegen: 1. Natrium-Mobilisierung und damit Wasserausscheidung, 2. Beeinflussung der Permeabilität des Glomerulum mit Absinken der Proteinurie und Normalisierung der Bluteiweißverhältnisse. Zuweilen wird nur Erste erreicht, dann empfiehlt sich nach einiger Zeit ein 2. Stoß mit oder ohne kleine Dauermedikation. In der Zwischenzeit wird ferner die Testosteron-Therapie empfohlen, die wir 1954 angegeben haben mit ihrer anabolen Wirkung auf den Eiweiß-Stoffwechsel und direkter Wirkung auf das Nierenparenchym. Die Diät soll nicht zu eiweißreich sein wegen Nierenbelastung, aber das Eiweißminimum unter Berücksichtigung des täglichen Eiweißverlustes decken. Außerdem soll sie streng salzarm sein. Künstliche Infektionen sind durch die Rindenhormontherapie überholt.

Summary: The article begins with a discussion on the various aetiologies of the nephrotic syndrome (nephritis, chronic infections, vascular diseases, chronic intoxications, paraproteinoses and others). The chronic loss of protein leads to a diminution of the plasma volume and to anaemia, which must firstly be encountered by transfusions of plasma and blood, so that aldosterone and ADH do not deteriorate the water and sodium chloride retention in a vicious circle. Further, the administration of ACTH, or even better prednisone or prednisolone in the form of a high-dosage therapy is nowadays the therapy of choice. It should be repeated from time to time. It can also be given in small doses as permanent administration between administrations of two high doses of prednisone. Control of the cations (sodium, potassium, calcium) is important chiefly because of the threatening hypopotassiaemia. The effect is based on two ways: 1. mobilization of sodium and thereby excretion of water, 2. Influence on permeability of the glomerulum with a decrease of protein and normalization of the blood-protein conditions. In some cases only the former is achieved, in which case a second strong dosage with or without small continuous administration is recommended. In the interval also the therapy with testosterone is advocated with its anabolic effect on the protein metabolism and direct effect on the renal parenchyma. This therapy was first advocated by the author in 1954. The diet should not be too rich in protein because of the strain on the kidneys but it should provide a minimum of albumin and compensate the daily loss of albumin. It should also be strictly poor in salt. Artificial infections are outmoded by the therapy with adrenal cortex hormone.

Résumé: L'auteur discute tout d'abord les différentes étiologies du syndrome néphrotique (néphrites, infections chroniques, angiopathies, intoxications chroniques, paraprotéinoses, etc.). La perte protidique chronique détermine un rétrécissement du volume du plasma et l'anémie, qu'il convient de combattre d'abord par des transfusions plasmatiques et sanguines, afin que, dans le cercle vicieux, l'aldostérone et l'hormone antidiurétique n'empirent pas la rétention hydrique et chlorurée. La thérapeutique de choix actuelle est l'ACTH ou mieux la prédnisone ou la prédnisolone sous forme du traitement par dose unique, renouvelé, au besoin, de temps à autre, mais aussi, le cas échéant, au moyen de faibles doses à titre de médication continue entre 2 traitements par dose unique de prédnisone. Il importe de contrôler à cette occasion les cations (sodium, potassium, calcium), notamment à cause de la hypokaliémie menaçante. L'effet se produit par deux voies: 1° Mobilisation du sodium et, partant, élimination d'eau, 2° Influencement de la perméabilité du glomérule avec abaissement de la protéinurie et normalisation des conditions de la protéinémie. Parfois, on obtient seulement le premier effet: dans ce cas, un 2° traitement par dose unique avec ou non une faible médication continue se recommande au bout d'un certain temps. Dans l'intervalle, la thérapeutique par la testostérone, indiquée en 1954 par l'auteur, se recommande avec son action anabolique sur le métabolisme protidique et son action directe sur le parenchyme rénal. Le régime ne doit pas être trop riche en protides à cause de la surcharge des reins. En outre, il doit être strictement déchloruré. Les infections artificielles sont surclassées par la thérapeutique cortico-surrénalienne.

Wir sprechen heute lieber vom **nephrotischen Syndrom** (1, 2) als von der Nephrose (3), weil die verschiedensten Erkrankungen zu dem gleichen großen klinischen Syndrom führen können.

Das Syndrom besteht aus der großen Proteinurie, der Hypoproteinämie, der Dysproteinämie, dem Ödem (das manchmal auch fehlen kann), der Lipoidämie (Cholesterinämie) und Lipoidurie.

Ätiologisch kommen folgende Erkrankungen in Frage: a) die sogenannte genuine Lipoidnephrose, im Kindesalter wahrscheinlich eine besondere Form der nephritischen Erkrankung. Im späteren Lebensalter sind die meisten sogenannten reinen Nephrosen chronische Nephritiden. b) Die Nephritis mit nephrotischem Einschlag; sie kann als reine Lipoidnephrose imponieren, bis einige Erythrozyten im Harn und Blutdrucksteigerung oder Niereninsuffizienz die chronische Nephritis erkennen lassen. c) Chronische Infekte (Lues, Tuberkulose, Malaria, Staphylokokken- und Pneumokokkeninfektionen, chronische Arthritiden). d) Gefäßerkrankungen des Glomerulum: Diabetische Glomerulosklerose *(Kimmelstiel-Wilson)*, Schwangerschaftsnephropathie, Altersnephrose. e) Chronische Intoxikationen (Quecksilber-, Goldpräparate, Arsen [Salvarsan], Kaliumpermanganat, Blei, Rhus toxicodendron u. a.). f) Morb. Hodgkin und maligne Tumoren mit großer Proteinurie. g) Paraproteinosen, wie Amyloid und Plasmazytom, aber nur dann, wenn sie zur großen Proteinurie führen. h) Chronische venöse Nierenstauung durch Vena cava- oder Nierenvenenthrombose (27).

Aus dieser Aufzählung geht die große Bedeutung der entsprechenden ätiologischen Behandlung der sogenannten „genuinen Nephrosen" nach Klärung der Diagnose hervor, die hier nicht besprochen werden kann.

Das Gemeinsame dieser so verschiedenartigen Erkrankungen, die zum nephrotischen Syndrom führen können, ist

eine Nierenerkrankung, die zu abnormer Durchlässigkeitssteigerung der Glomerula für Eiweiß (4, 5) führt. Sie kann in gleicher Weise durch chronische Entzündungen, wie Intoxikationen, Gefäßerkrankungen u. a., hervorgerufen werden. Bei Kindern wird sie besonders häufig angetroffen, da in den ersten Lebensjahren die Glomerula noch nicht ausgereift sind und bei der Auseinandersetzung mit den Infekttoxinen weniger mit entzündlichen als mit fibrinoid-degenerativen Schädigungen reagieren, deren Charakteristikum die große Proteinurie ist (6, 7, 7, 8).

Von den komplizierten Problemen der Pathogenese „vereinfacht" hier nur soviel: Der Proteinverlust führt zur Hypoproteinämie und Dysproteinämie (11). Dies erzeugt durch Absinken des kolloidosmotischen Druckes eine Bereitschaft zu Ödemen. Bei eingetretenem Ödem tritt ein eigentümlicher Circulus vitiosus auf: die Verminderung des Plasmavolumens führt offenbar reaktiv zu einer Ausschüttung von Aldosteron (dem „natriumretinierenden Faktor" [9, 9a, 9b]) und von antidiuretischem Hormon (ADH) (10). Dadurch wird Wasser und Kochsalz retiniert und dadurch weiterer Ödembildung Vorschub geleistet.

Dies ist bedeutsam für die **Therapie.** Solange das Bluteiweiß unter 4 g% liegt und das Plasmavolumen geschrumpft ist, nützen alle Diuretika, die früher die Hauptrolle spielten, wenig (Harnstoff, Liq. Kali acetici, Thyreoidin usw.). Zunächst muß das Plasmavolumen und der Eiweißgehalt des Blutes durch Blut- und Plasmatransfusionen oder Transfusion von Konzentrat getrockneten Plasmas (mit 14 g% Eiweißgehalt) gehoben werden. Ferner muß die oft erhebliche Anämie durch Bluttransfusionen beeinflußt werden. Ist eine gewisse Hebung des Plasmavolumens und des Plasmaeiweißgehaltes erreicht, so ist heutzutage die Therapie der Wahl **ACTH** (18, 19, 20) oder besser **Prednison** (23) **oder Prednisolon** (17, 27).

Früher verwandten wir ACTH oder Cortison, was jedoch vor allem in den ersten 8—10 Tagen, bevor der Umschwung eintritt, zu einer starken Retention von Natrium und damit neu zu Ödemansammlungen und anderen Komplikationen führen konnte. In letzter Zeit verwenden wir nur noch Prednison oder Prednisolon (z. B. Decortin oder Decortin-H), die kein Natrium retinieren, in einer Dosierung von 50—30 mg pro Tag, etwa 8—10 Tage lang, bei Eintritt der Diurese (meistens am 8.—10. Tag) langsames Heruntergehen auf 15 oder 10 mg täglich. Je nach Erfolg setzt man dann ab oder gibt eine minimale Dauermedikation (10 mg täglich) über Wochen oder Monate hindurch. Bei Decortin-H treten keine Nebenwirkungen mehr auf, nur eventuell Kaliumverluste, die mit Gaben von Diucal oder Kaliumdiathen zu bekämpfen sind. Die Erfolge sind beim sog. „reinen" nephrotischen Syndrom bessere, als man früher mit allen anderen Maßnahmen erreichen konnte. Bei der Nephritis mit nephrotischem Einschlag sind die Erfolge schlechter. In günstigen Fällen kommt es gleichzeitig mit der Diurese oder später zu einem Absinken der Proteinurie bis zum Verschwinden des Harneiweißes. Diese Fälle können ausheilen (siehe Abb. 1). In anderen Fällen wiederum erreicht man nur einen diuretischen Effekt ohne oder mit nur geringer Änderung der Proteinurie. Solche Fälle benötigen zuweilen eine fortlaufende Dauermedikation von Prednison und eventuell wiederholte Prednisonstöße (siehe Abb. 2). Die Hypoproteinämie und Dysproteinämie hinkt in ihrer Besserung um Wochen und Monate nach, ganz in Abhängigkeit von dem Sistieren der Proteinurie. Manche Patienten müssen, wie gesagt, mit einigen Tabletten Decortin dauernd weiterbehandelt werden, manche benötigen sie nicht mehr oder sprechen besser auf intermittierende Stoßbehandlung an. Auch in der Literatur herrscht noch keine Einigkeit, welches Verfahren das bessere ist. Ich mache die Dauerbehandlung davon abhängig, ob eine wesentliche Proteinurie bestehen bleibt oder nicht.

Der **Mechanismus der Wirkung der Nebennierenrindenhormone** ist noch nicht voll geklärt. Primär führt ja diese Medikation zu einer Natrium- und Wasserretention, was auch in den ersten Tagen sichtbar wird. Die nach 8—10 Tagen auftretende Diurese wird jedoch durch eine erhebliche Natriumausscheidung eingeleitet (17 g Natrium an einem einzigen Tag in Abb. 2!). Demgegenüber tritt der Faktor der Bluteiweißnormalisierung vollkommen zurück. Er geschieht erst später als Folge der sistierenden Proteinurie. Warum Cortison und Hydrocortison in diesen Fällen natriuretisch wirken, ist noch vollkommen unklar. Vielleicht kommt es zu einer Zurückdrängung des Aldosterons oder Minderung seiner Wirkung (27). (So konnten *Müller und Mitarb.* [12] zeigen, daß bei Fällen von kardialen Ödemen die Aldosteronausscheidung unter Prednisonbehandlung absinkt.) Ein zweiter Wirkungsmechanismus läuft unabhängig davon nebenher, nämlich die Beeinflussung der pathologischen Vorgänge, die die glomeruläre Proteinurie verursachen. Wie an der experimentellen Masugi-Nephritis nachgewiesen werden konnte (*Spühler u. Zollinger* [13] *u. a.*), kann Cortison in geeigneter Dosierung die Vorgänge am Glomerulum beeinflussen. Jedenfalls sehen wir unabhängig von der diuretischen Wirkung einen Einfluß auf die Proteinurie oder nicht, und nur im bejahenden Fall eine Normalisierung der Dysproteinämie (siehe Abb. 1). Dadurch wird, wenn auch verspätet und sekundär, der kolloidosmotische Druck normalisiert und damit auch hierdurch die Ödemmobilisation günstig beeinflußt.

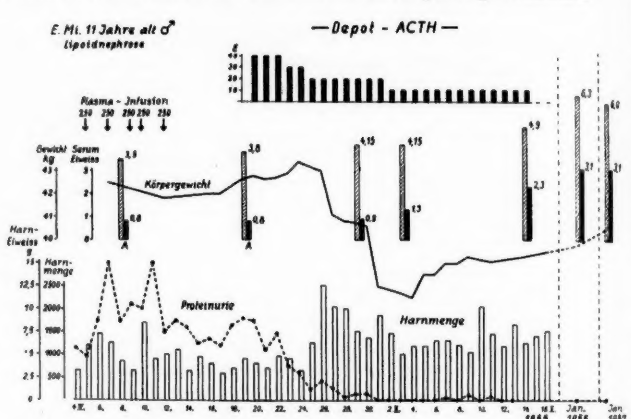


Abb. 1: E. Ni., 11 Jahre alter Junge, Lipoidnephrose. Man beachte das rasche Absinken der Proteinurie nach Depot-ACTH, während die Diurese erst ab 6.—7. Tag anläuft. Das Bluteiweiß normalisiert sich erst viel später

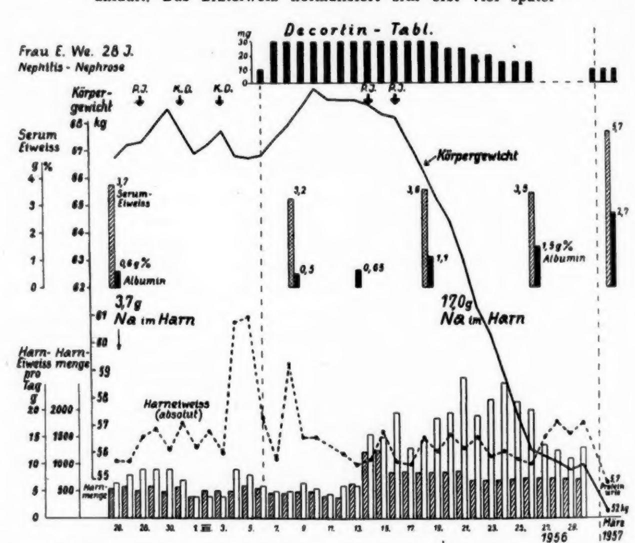


Abb. 2: Frau E. We., 28 Jahre. Chronische Nephritis-Nephrose. Auf Decortin zunächst kein Einfluß auf die Proteinurie, Diurese am 8. Tag mit enormer Kochsalz- und Wasserausschwemmung (Natrium im Harn 17 g am 14. Tag!). Bei Dauertherapie mit kleinen Decortindosen nach ³/₄ Jahren sehr gut gehaltene Besserung

Bleibt nach einer Cortisonbehandlung eine Restproteinurie bestehen mit entsprechender Dysproteinämie, oder hat der Patient auf diese Therapie nicht angesprochen, so führen wir in der Zwischenzeit, bis zum nächsten Stoß in einigen Monaten, die **Testosterontherapie** durch, die wir 1954 angegeben haben (14, 15, 16, 27). Diese Therapie empfiehlt sich auch bei Fällen von Nephritis mit nephrotischem Einschlag, bei denen wegen **Niereninsuffizienz** mit Rest-N-Erhöhung eine Cortisonbehandlung nicht durchgeführt werden kann. (Siehe nächste Seite Fall H. B. und Tabelle!)

Über den **Wirkungsmechanismus des Testosterons** kann man nur Vermutungen äußern. Eine „renotrope Wirkung" von Testosteron wurde zuerst von *Korenchevsky* (24) beobachtet. Andererseits

wiesen *Kochakian* (25) und Mitarbeiter eine sogenannte anabole Wirkung des Testosterons nach. Sie scheint sich günstig auf die Dysproteinämie auszuwirken. Mein Mitarbeiter *Moench* (16) hat dann in ausgedehnten experimentellen Untersuchungen festgestellt, daß sowohl Testosteron wie Östradiol einen ganz ausgezeichneten Einfluß auf die experimentelle Nephritis-Nephrose ausübt. Bei geeigneter Dosierung fast Normalisierung der histologischen und klinischen Verhältnisse. Insoweit sind die experimentellen Grundlagen der Therapie mit Sexualhormonen gut gesichert.

Durch Testosterongaben kann die Hypo- und Dysproteinämie des nephrotischen Syndroms samt Cholesterinämie günstig beeinflußt werden. Der Einfluß auf die Proteinurie ist unsicher. In manchen Fällen gelingt es, sie zu bessern, in anderen wieder nicht, obwohl das Serumeiweiß günstig beeinflußt wird. Unsere Dosierung: Anfangsdosis 250 mg Depottestosteron (Testosid), dann wöchentlich 200 mg über 12 bis 16 Wochen. Bei Kindern ½ bis ¼ der Dosis. Auch von anderer Seite ist unsere Sexualhormonbehandlung mit Normalisierung der Bluteiweißkörper bei auffälliger subjektiver Besserung bestätigt worden (*Nitsch* und *Thein* 1955 [21], *Pilgerstorfer* 1956 [22]). Eine Kombination dieser Therapie mit Prednison usw. haben wir bisher noch nicht durchgeführt. Wir empfehlen, die akute Therapie der Nephrose zunächst mit Prednisonpräparaten einzuleiten und, je nach Erfolg, die Dauerbehandlung dann mit diesen oder mit Sexualhormonen durchzuführen.

Fall H. B., 29 Jahre, ♀: Die Tabelle 1 zeigt den Effekt einer **reinen Testosteronbehandlung** bei einer Nephritis mit nephrotischem Einschlag und schwerer **Niereninsuffizienz.** Die Patientin bekam 200 mg Testosteron wöchentlich, bis über 3 g im ganzen. Außerdem salzfreie, eiweißarme Diät, Vitamin B_1 und Vitamin E, Blut- und Plasmatransfusionen. Vorübergehend stellte sich ein gewisser Virilismus ein: tiefe Stimme. Gesichtsakne, jedoch keine schwereren Störungen durch das gegensinnige Hormon. Nach Absetzen bildeten sich diese Nebenerscheinungen rasch zurück. Unter dieser Behandlung konnte hier eine schwere präurämische Nephritis mit nephrotischem Einschlag wesentlich gebessert werden. Wie die Tabelle zeigt, war nach 1 Jahr keine manifeste Niereninsuffizienz mehr nachweisbar, keine Ödeme mehr, das nephrotische Syndrom, auch im Blut, weitgehend zurückgegangen. Nur noch harmlose Proteinurie.

Tab. 1: H. B., ♀, 29 Jahre. Nephritis-Nephrose, präurämisch. Therapie: Testosteron, Diät

Datum:	Febr. 1956	Mai 1956	Jan. 1957
Proteinurie:	15-26 g	3-8 g	2-5 g
Ödeme:	+++	(+)	∅
Körpergewicht:	61,5 kg	48 kg	53 kg
Serum: Ges. Protein:	4,9	6,6	5,7 g
Albumin:	1,5	2,7	2,7 g
Cholesterin:	235	303	205
Rest-N:	84!	56	30
Blutdruck:	170/120	150/96	135/95
Haemoglobin:	5,6	8,0	12,8

Zahlreiche Fälle mit geringgradigem nephrotischem Syndrom konnten unter der Testosterontherapie in gutem Allgemeinzustand zurückgegangen. Nur noch harmlose Proteinurie.

Zur Diät: Wir geben eine hochkalorische, fett- und kohlehydratreiche Diät, um den Eiweißabbau möglichst hintan zu halten. Der Eiweißgehalt der Diät richtet sich nach dem Grad der Proteinurie. Eiweißarme Diät: Wir geben nicht mehr so große Mengen Eiweiß wie früher, wo man 100—120 g Eiweiß pro Tag vorschrieb. Mit *Addis* sind wir der Ansicht, daß dies eine unnötige Belastung der Niere mit Eiweißabbauprodukten bedeutet und man erfahrungsgemäß großen Eiweißverlust durch das Nahrungseiweiß doch nicht ersetzen kann. Wir geben darum bei Niereninsuffizienz etwa 35 g Eiweiß + einer Menge Eiweiß entsprechend dem Verlust durch die Proteinurie, also z. B. bei 15 g Proteinurie 50 g Eiweiß. Der Patient bekommt eine Eiweiß-Äquivalent-Tabelle mit (26). Bei völlig suffizienter Niere geben wir auch nicht mehr als 50 g Eiweiß + Verlust. Außerdem verordnen wir eine streng kochsalzarme Diät (ca. 1,5 g Kochsalz täglich). Sie wird von den Patienten meistens sehr gut eingehalten, da sie wohl wissen, daß jedes Gramm Kochsalz zu viel zu Ödemen führt. Bei Hyponatriämie kann u. U. aber NaCl-Zulage notwendig sein.

Diuretika: Quecksilberpräparate sind stets zu vermeiden. Ein gutes Diuretikum ist Harnstoff per os, 50 g täglich mit einem Geschmackskorrigens oder Ituran, ferner Thyreoidin, 0,3 g täglich, Liquor Kali acetici oder andere Kaliumpräparate wie Diucal oder Kaliumdiathen. Zur Mobilisierung schwerster Ödeme empfiehlt sich manchmal die *Curschmann*sche Drainage (Kanülen, die in die Subkutis der Unterschenkel eingestochen werden und bei richtiger Lage ohne jede Sanguination literweise Ödem abfließen lassen). Eventuell können auch Kationenaustauscher (Natrantit oder Masothen) vorübergehend angewandt werden. Sie werden meistens höchstens 14 Tage vertragen. Diamox ist meistens wirkungslos. Die Diuretika sind jedoch nur symptomatische Maßnahmen, die an Bedeutung heute zurückstehen, da wir das nephrotische Syndrom jetzt zentraler angreifen können als früher.

Mit künstlichem **Fieber,** künstlichen Infektionen, Masern, Malaria u. a. hat man zuweilen Erfolge beim nephrotischen Syndrom erzielt. Da die Wirkung wahrscheinlich über eine Mobilisierung der Nebennierenrindensteroide geht, ist diese Behandlung heute durch die Hormontherapie überholt.

Schrifttum: 1. Munk: Pathologie und Klinik der Nephrosen usw. (Berlin 1918). — 2. Nonnenbruch: Die doppelseitigen Nierenkrankheiten. Enke, Stuttgart (1949). — 3. Müller: Pathologen-Tagung, Meran (1905). — 4. Randerath: Path. Anat., 95 (1935), S. 403 und Klin. Wschr. (1941), S. 281. — 5. Rather, L. J.: Medicine, 31 (1952), S. 357. — 6. Ehrlich, Forman u. Seifert: Arch. Path., Chicago, 54 (1952), S. 463. — 7. Moench, Sartorius u. Pütter: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 61 (1955), S. 293. — 7a. Moench u. Rother: Arch. exper. Path. Pharm., Leipzig, 229 (1956), S. 469. — 8. Erdmann: Allergie und Asthma, 1 (1955), S. 169. — 9. Luetscher u. Johnson: J. clin. Invest., 33 (1954), S. 276 und (1954), S. 1441. — 9a. Luetscher, Neher u. Wettstein: Experientia, 10 (1954), S. 465. — 9b. Wolff, Koczorek, Buchborn u. Köhler: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 1105. — 10. Lauson, Forman, McNamara, Mattar u. Barnett: Amer. J. Dis. Child., 83 (1952), S. 87. — 11. Cleve u. Hartmann: Arch. exper. Path. Pharm., Leipzig, 223 (1954), S. 198. — 12. Müller, Riondel, Manning u. Mach: Schweiz. med. Wschr. (1956), S. 1335. — 13. Spühler u. Zollinger: Experientia, 7 (1951), S. 186. — 14. Sarre: Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 1652 u. 1713. — 15. Sarre: Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 1521 u. 1575. — 16. Moench, Sarre u. Sartorius: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 60 (1954), S. 527. — 17. Arneil: Lancet (1956), S. 409. — 18. Hooft u. Vandenberghen: Ann. pädiatr. (Basel), 186 (1956), S. 19. — 19. Taylor: Med. Clin. Amer., 39 (1955), S. 995. — 20. Barnett, Forman, Lauson: Advances in pediatrics V, 53 (1952), New York. — 21. Nitsch u. Thein: Therap. Gegenw., 94 (1955), S. 364. — 22. Pilgerstorfer: Wien. med. Wschr., 106 (1956), S. 567. — 23. Barbieri: Minerva med. (Torino) (1955), S. 1728. — 24. Korenschievsky: zit. b. Sarre, Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 1652. — 25. Kochakian: zit. b. Sarre, Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 1652. — 26. Sarre, H.: Diät bei Erkrankungen der Niere. Thienemanns Verlag, Stuttgart (1957). — 27. Sarre, H.: Nierenkrankheiten. G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1957), im Erscheinen.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. J. Sarre, Med. Univ.-Poliklinik, Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Str. 6.

DK 616.61-008.6-085

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. med. *T. Riechert*)

Die posttraumatische nasale Liquorrhoe*)

von T. RIECHERT

Zusammenfassung: Es wird über den klinischen Verlauf der mit der Zunahme der Verkehrsunfälle in letzter Zeit häufiger beobachteten Liquorrhoen berichtet. Eine neue Operationsmethode wird angegeben.

Summary: The author reports on the clinical course of nasal discharge of spinal fluid, which occurs ever more frequently with the steadily rising increase in traffic accidents in recent years. A new operational method is described.

Résumé: Rapport de l'allure clinique des liquorrhées nasales, dont la fréquence a augmenté ces derniers temps avec l'accroissement des accidents de la circulation. Description d'une nouvelle méthode opératoire.

Die Diagnose eines sogenannten allergischen Schnupfens sollte nach vorangegangenen Schädelverletzungen vorsichtig gestellt werden. Eine dramatische Wendung des so harmlos erscheinenden Krankheitsbildes, das Auftreten von Fieber, verbunden mit Hirndruckerscheinungen, läßt sehr bald erkennen, daß eine schwere Erkrankung vorliegt. In kurzer Zeit kann es zur Entwicklung eines meningitischen Bildes kommen. Eine einfache Leeraufnahme des Schädels kann in diesem Stadium häufig die Diagnose klären. Es findet sich eine intrakranielle Luftansammlung in mantelförmiger Form zwischen Dura und weicher Hirnhaut. Wird die Aufnahme in Rückenlage im seitlichen Strahlengang geschossen, so kann eine solche Luftblase einen großen Teil der vorderen Schädelgrube einnehmen. In anderen Fällen liegt die Luft intrazerebral, und es kann gleichzeitig das Ventrikelsystem gefüllt sein, so daß das Bild auf den Unbefangenen den Eindruck eines Enzephalogramms macht. Es besteht jetzt kein Zweifel mehr, daß es sich bei dem vorliegenden Zustandsbild um eine **Pneumatozele** mit allen ihren Folgeerscheinungen handelt. Ist eine einfache Liquorrhoe aus der Nase ohne intrakranielle Luftansammlung vorhanden, so läßt sich die Diagnose meist auf Grund der allgemeinen neurologischen Erscheinungen stellen. Nur in seltenen Fällen wird es nötig sein, die sogenannte Indigokarminprobe anzuwenden: Wird der Farbstoff intralumbal injiziert, so ist das aus der Nase kommende Sekret meist schon innerhalb von 15 Minuten angefärbt.

Die Liquorrhoe aus der Nase entsteht durch eine Verletzung der Stirnhöhle oder Siebbeinplatte. Im Kriege bildeten meist die sogenannten frontobasalen Schädelschüsse die Ursache Die Zahl der Pneumatozelen hat seither eher zugenommen, da auch der gedeckte Einbruch der Stirnhöhle oder der Siebbeinzellen mit entsprechendem Durariß zu dieser Komplikation führt. Wenn man bedenkt, daß heute 46,1% aller Verkehrsunfälle nach der großen Statistik von *Bauer* Schädelunfälle sind, so macht dies verständlich, daß die Zahl der Liquorrhoen entsprechend zugenommen hat. Neben der rein zahlenmäßigen Bedeutung spielt die hohe Mortalität der Pneumatozele, die von *Dandy* mit 40% angegeben wird, eine Rolle.

Der **Abfluß des Liquors** durch die Nase nach stumpfen Verletzungen erfolgt meist direkt durch einen Defekt in der Lamina cribrosa oder aber über die Siebbeinzellen. Die Verletzungsstellen lassen sich in der Regel bei der Operation gut darstellen. Weniger häufig tritt der Liquorabfluß infolge einer Verletzung der hinteren Stirnhöhlenwand oder der Keilbeinhöhle ein. Eine Voraussetzung für jede Liquorrhoe ist die Mitverletzung der Dura. Die harte Hirnhaut ist aber gerade an den genannten Stellen so zerreißlich und adhärent, daß dieses ominöse Ereignis nur zu leicht eintritt. Die Gefährdung in diesen Fällen ist immer groß, steht doch der Schädelinnenraum mit der Außenwelt in direkter Verbindung. Zumindest kann in diesen Fällen Luft in den Subduralraum eindringen. Ist auch die Arachnoidea verletzt, so fließt noch zusätzlich Liquor ab. Die Luft kann sekundär in die basalen Zisternen und von hier aus in das Ventrikelsystem eindringen. Häufig sehen wir aber große intrakranielle Luftansammlungen, die zu Hirndruckerscheinungen mit Bewußtseinstrübung und zu funktionellen Ausfällen, wie Lähmungen, Aphasien oder psychischen Störungen führen. In diesen Fällen muß ein anderer Mechanismus verantwortlich gemacht werden. Infolge der Rindenprellungsherde im Bereich der Fraktur kommt es zum Lufteintritt beim Husten, Niesen, Pressen und zu einer immer größer werdenden Zerfallshöhle im Hirn. Dieser Vorgang wird noch unterstützt, wenn sich um die Verletzungsstelle ein Verwachsungsring gebildet hat, der der einströmenden Luft den Weg nur zu der Zerfallshöhle im Hirn freigibt. Für die meist auftretende intrakranielle Drucksteigerung wird allgemein ein Ventilmechanismus, der beim Niesen und Schneuzen auftritt, verantwortlich gemacht. Schließlich kann die Zerfallshöhle so groß werden, daß sie in den Ventrikel durchbricht. Es kommt zu einem ausgedehnten irreversiblen Untergang von Hirnsubstanz, große Teile des Hirns bestehen lediglich aus einer dünnen Rindenschicht. Das Arteriogramm zeigt, daß die Gefäße in diesem Bereich völlig verdrängt sind, so daß hier ein gefäßleerer Raum entsteht. Bei der Operation kann nach der Resektion der dünnen Rindenschicht der erweiterte Ventrikel breit freiliegen, wie dieses bei einem unserer Patienten der Fall war. Bei dem



Abb. 4: G. H. Aufnahme nach der Operation. Die Ausfallserscheinungen haben sich völlig zurückgebildet. Der Patient ist wieder berufstätig geworden. Der Hautschnitt ist so gelegt, daß er später nicht mehr sichtbar ist.

*) Die Abb. 1, 2, 3, 5 u. 8 s. S. 664.

Kranken bestand die Pneumatozele 3 Monate nach einem stumpfen Trauma. Er war vor der Operation benommen und hatte eine Lähmung. Trotzdem bildeten sich nach der Operation die Ausfälle wieder zurück (Abb. 4 s. S. 654, Abb. 1—3 s. S. 664).

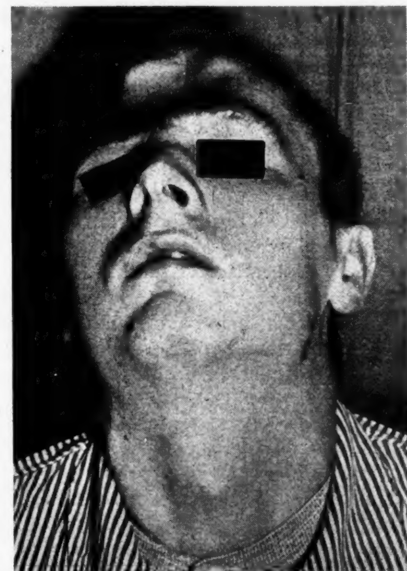


Abb. 6: Aufnahme nach der Op. Die Nebenhöhlen sind doppelseitig einschließlich des zersplitterten rechten Orbitaldaches entfernt, desgleichen die zahlreichen Knochenfragmente der rechten Schädelkonvexität. Es fehlt zum größten Teil der Knochen der vorderen Schädelgrube. Die Duralücke ist verschlossen, die Meningitis abgeklungen, die schweren Ausfallserscheinungen von seiten des Zwischen- und Stirnhirns bilden sich langsam zurück.

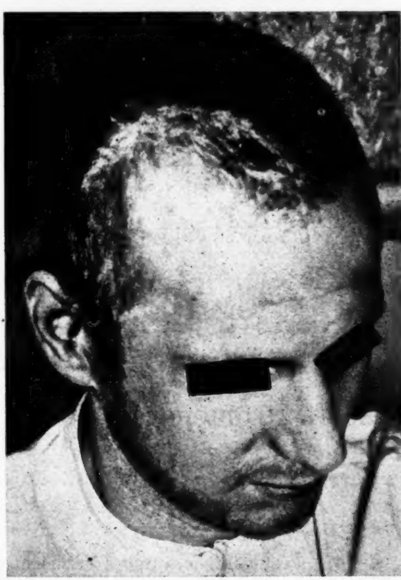


Abb. 7: Der gleiche Kranke nach einer ausgedehnten Paladonplastik der vorderen Schädelhälfte mit Hebung der Augenbraue. Der Patient ist wieder als Zimmermann (!) berufstätig, die Ausfallserscheinungen haben sich nahezu vollständig zurückgebildet.

Der Untergang von Hirnsubstanz und der Hirndruck treten aber in ihrer Bedeutung und Häufigkeit einer anderen Gefahr gegenüber zurück, der **Infektion.** Diese führt sehr rasch zu einer allgemeinen Meningitis. Einige Patienten haben schon mehrere meningitische Schübe durchgemacht. Das Unheimliche hierbei ist, daß die schwere Meningitis oft das erste Symptom einer bis dahin nicht bemerkten oder falsch gedeuteten Liquorrhoe ist und daß sie besonders unerwartet in den Fällen auftritt, in denen eine äußere Verletzung am Schädel nicht wahrnehmbar ist; auch das Röntgenbild braucht keine Hinweise auf die drohende Gefahr zu geben. Diese Meningitis kann oft schon kurze Zeit nach der Verletzung auftreten, wenn die Nebenhöhlen entzündet sind und schon vor dem Unfall erkrankt waren. Besonders eindrucksvoll ist folgender von uns beobachteter Krankheitsfall:

Ein 21j. Patient (W. H.) stürzte am Nachmittag beim Schilauf. Keine Bewußtlosigkeit, kein Erbrechen. Am Tage nach dem Unfall lediglich Klagen über Kopfschmerzen. Die Röntgenaufnahme zeigte keine Fraktur. Im Laufe der Nacht entwickelte sich ganz akut eine schwere psychomotorische Unruhe, eine Nackensteifigkeit und ein Trismus. Der Liquor war dick eitrig (7500/3 Zellen), der Druck stark erhöht (Anfangsdruck 600 mm Wasser). Noch vor einigen Jahren wäre der oben geschilderte Fall tödlich verlaufen. Die hohe Mortalität bei der Liquorfistel war durch diese Komplikation bedingt. Die sofort eingeleitete Therapie mit Antibiotizis und nachfolgender Operation vermag die bis dahin aussichtslosen Fälle zu retten. Auch bei diesem Kranken trat eine völlige Heilung und Berufsfähigkeit ein.

Der Ablauf einer Meningitis schützt nicht vor weiteren Infektionen. Bei einer unserer Patientinnen im Alter von 17 Jahren war die Verletzung mit 4 Jahren aufgetreten. Sie hatte 12 Meningitiden durchgemacht, bis endlich die Operation in unserer Klinik erfolgte. Bei dieser lange bestehenden Krankheit kann sich schließlich ein durch die Lamina cribrosa in die Nase hereinragender Hirnprolaps ausbilden, der schon gelegentlich zur irrigen Diagnose eines Nasenpolypen geführt hat.

Gegenüber dem Trauma treten rein zahlenmäßig die anderen zur Liquorrhoe führenden Ursachen, wie destruierende Tumoren, Verletzungen der Stirnhöhle bei Kraniotomien in den Hintergrund. In einem Fall konnten wir eine Liquorrhoe bei einem Akustikustumor beobachten. Hier war durch den sekundären Hydrozephalus die Schädelbasis im Bereich des Siebbeines so verdünnt, daß es zu einer spontanen breiten Perforation kam.

In der **Therapie** der nasalen Liquorrhoe führen konservative Maßnahmen wenigstens in einem Teil der Fälle zum Erfolg. Unter strenger Bettruhe und Vermeidung jeder mechanischen Schädigung (Schneuzen, Pressen usw.) kann der Liquorabfluß sistieren, besonders wenn zusätzliche Maßnahmen angewendet werden, welche die Liquorsekretion einschränken. Es besteht aber selbst nach Jahren die Gefahr eines Rezidivs mit mehr oder weniger schweren Meningitiden.

Einem unserer Patienten waren vor 12 Jahren 2 Ziegel auf die Stirn gefallen, und es bildete sich sofort eine Liquorrhoe aus. 6 Wochen nach dem Unfall kam es zusätzlich zu einer Meningitis, die unter konservativer Behandlung gleichzeitig mit der Liquorrhoe abheilte. (Wir sehen es gar nicht so selten, daß eine Meningitis zu Verwachsungen zwischen Hirn und Fistelöffnung und damit zu einer vorübergehenden oder dauernden Spontanheilung führt.)

10 Jahre nach diesem Ereignis strengte sich der Patient beim Radwechsel seines Lkws stark an. Er spürte plötzlich einen Stich in der linken Kopfseite, und es floß aus der Nase eine helle Flüssigkeit ab. Seitdem bestand die Liquorrhoe bis zur Aufnahme in die Klinik unverändert weiter und hörte erst nach der Operation auf.

Die Ansichten darüber, ob beim Versagen der konservativen Therapie schon verhältnismäßig frühzeitig operiert werden soll, sind noch geteilt, zumal die Meningitis heute durch Chemotherapeutika wirkungsvoll bekämpft werden kann. Wir haben die Erfahrung gemacht, daß eine Operation unter ständiger Liquorkontrolle möglichst um einige Wochen hinausgeschoben werden soll, wenn gleichzeitig eine schwere Hirnschädigung vorgelegen hat, da es sonst zur erneuten bedrohlichen Verschlechterung der zerebralen Symptome kommen kann. Dieses zeigt folgender Krankheitsfall:

Ein 14j. Junge (A. F.) stürzte mit dem Fahrrad und erlitt multiple Frakturen im Stirnbein. Gleichzeitig bot er die Zeichen einer schweren Zwischenhirnschädigung mit wochenlanger Bewußtseinstrübung. Wegen der bestehenden Liquorrhoe wurde von uns eine intrakranielle Operation zum Verschluß der Duralücke 2 Monate nach der Verletzung durchgeführt. Es erfolgte eine akute Verschlechterung der vorher nur zu einem Teil abgeklungenen Zwischenhirnsymptome, und es kam erst nach einer tagelang durchgeführten potenzierten Narkose und Unterkühlung zur Besserung.

Eine absolute **Indikation zur Operation** ist unter folgenden Bedingungen gegeben:

1. Zunehmende intrakranielle Drucksteigerung durch einen Ventilverschluß;
2. Verschlechterung der neurologischen Symptome infolge Zerstörung von Hirngewebe durch die Pneumatozele;
3. Infektiöse Meningitis.

Die **Operation** kann entweder auf extraduralem oder intraduralem Wege vorgenommen werden. Bei der ersten Methode wird nach entsprechender Fortnahme des Knochens die Dura von der Schädelbasis abgelöst, der Riß in der Dura aufgesucht und durch Übersteppen mit Faszia lata, Dura oder Periost verschlossen (Abb. 5 s. S. 664, Abb. 6 u. 7 s. S. 655). Der Nachteil der Methode besteht darin, daß die Dura im Bereich der Lamina cribrosa, der häufigsten Einbruchstelle, sehr zerreißlich ist und sich schlecht von der Schädelbasis abschieben läßt. Es kommt nur zu leicht zu zusätzlichen Einrissen, die dann immer schwieriger zu verschließen sind. Die Gefahr, daß das Transplantat von außen infiziert wird und sich ablöst, ist verhältnismäßig groß. Wir haben daher bei unseren Operationen die intrakranielle Methode bevorzugt, wenn nicht schwere Knochen- und Weichteilverletzungen zu einem primären extrakraniellen Vorgehen zwangen. Hierbei wird ein ein- oder doppelseitiger osteoplastischer Lappen angelegt und die Dura geöffnet. Nach Senkung des intrakraniellen Druckes und Tieflagerung des Kopfes läßt sich der vordere Teil der Schädelbasis und die Duraknochenverletzung gut übersehen. Der Defekt wird in der Regel durch frei transplantierte Fascia lata gedeckt, letztere wird auf der basalen Dura mit Nähten befestigt, so daß ein möglichst wasserdichter Verschluß entsteht. Leider bietet diese Art des Vorgehens große technische Schwierigkeiten. Der Zugang ist naturgemäß sehr eng, die Nähte müssen mühsam in der Tiefe gelegt werden, beim Knüpfen reißt die dünne basale Dura nur zu leicht ein. Wir haben daher für die intrakranielle Operation eine andere Methode entwickelt: Nach der üblichen Freilegung wird zunächst die Falx gespalten, um beide vordere Schädelgruben gut überblicken zu können. Eine weit vorstehende Crista galli wird abgetragen, um für die Faszienplastik eine ebene Fläche zu schaffen. Nachdem die Faszie im Bereich beider vorderen Schädelgruben ausgebreitet ist, wird sie unter Anwendung eines besonderen Instrumentariums mit kleinen Stahlstiften und Stahlklammern am Knochen fixiert (Abb. 8 s. S. 664). Sie lassen sich ähnlich wie Reißstifte anwenden. Das Verfahren hat den Vorteil, daß die schwierigen Nähte sich erübrigen und daß die Dura nicht mobilisiert zu werden braucht. Das Ausreißen der Dura und eine Vergrößerung der schon bestehenden Lücke in der Schädelbasis wird dadurch vermieden. Da die Stifte und Klammern verhältnismäßig eng gesetzt werden können, wird ein wasserdichter Abschluß erzielt, der Wundverschluß ist zuverlässiger als bei Nähten. Durch eine entsprechende Anordnung der Stifte kann eine sonst häufig vorkommende operative Verletzung des Nervus olfactorius vermieden werden. Die Operation beseitigt nahezu mit Sicherheit die gefährlichen Folgen einer Pneumatozele. Unter 8 in den letzten Jahren operierten Kranken hatten wir keine Todesfälle zu beklagen.

Auch kosmetisch läßt sich bei den häufig gleichzeitig vorhandenen schweren Verletzungen der Stirn sowohl bei extra- wie intrakraniellem Vorgehen ein gutes Resultat erzielen.

Schrifttum: Adson, A. W. a. Uihlein, A.: Repair of defects in ethmoid and frontal sinuses resulting in cerebrospinal rhinorrhea. Arch. Surg., 58 (1949), S. 623—634. — Barth, E. E. a. Irwin, G. E.: Traumatic Pneumocephalus. Radiology, 54 (1950), S. 424—427). — Dandy, W. E.: Hirnchirurgie. Übers. von Köbcke, Leipzig. Verlag J. A. Barth (1938). — Ecker, A.: J. Neurosurg., 4 (1947), S. 177—178. — German, W. J.: Cerebrospinal rhinorrhea — surgical repair. J. Neurosurg., 1 (1944), S. 60—66. — Gross, S. W.: J. Neurosurg., 5 (1948), S. 405—406. — Killian: Pneumatopathien. Neue dtsch. Chir., 60 (1939). F. Enke, Stuttgart. — Köbcke, H.: Das Schädeltrauma. G. Thieme, Leipzig (1944). — Lewis, A. J.: Traumatic Pneumocephalus. Brain, 51 (1928), S. 221—243. — Otto, E.: Chirurg, 21 (1950), S. 565—571. — Rand, C. W.: Traumatic Pneumocephalus. Report of Cases. Arch. Surg., 20 (1930), S. 935—958. — v. Rizzoli, H. V., Hayes, G. J. a. Steelman, H. F.: Rhinorrhea and Pneumocephalus. Surgical Treatment. J. Neurosurg., 11 (1954), S. 277—283. — Tönnis, W. u. Frowein, R.: Liquorfisteln und Pneumatozelen nach Verletzungen der vorderen Schädelbasis. Zbl. Neurochir., 12 (1952), S. 323—347.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. T. Riechert, Freiburg i. Br., Neurochirurgische Univ.-Klinik, Hugstetter Straße 55.

DK 616.832.9-008.811.5-02-089

Aus der Abteilung für Experimentelle Therapie an der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.
(Leiter: Prof. Dr. med. *P. Marquardt*)

Über Messung und Bedeutung des Oxydo-Reduktionspotentials im strömenden Blut*)

von P. MARQUARDT und E. ZIEGLER

Zusammenfassung: Zunächst wird die thermodynamische Bedeutung des Redoxpotentials erläutert und im Zusammenhang mit den biologischen Vorgängen diskutiert. Die kinetisch bedingten Gleichgewichte im Organismus unterscheiden sich grundsätzlich von den thermodynamischen Oxydoreduktionsgleichgewichten. Das Redoxpotential in Blut und Geweben gibt in seiner zeitlichen Veränderung Aufschlüsse über die Intensität der Oxydoreduktionsprozesse bzw. vermittelt einen Einblick in den mittleren Funktionszustand eines dauernd in Fluß befindlichen Oxydoreduktionsgeschehens. An Hand eigener Messungen im strömenden Blut (rechter Vorhof) wird die enge Verknüpfung des Redoxpotentials mit vegetativen Regulationsvorgängen und pharmakologischen Reaktionen aufgezeigt.

Summary: Firstly the thermo-dynamic significance of the reduction potential is explained and its relationship to biological processes is discussed. Kinetically conditioned equilibria in the organism are basically different from the thermodynamic oxidation-reduction equilibria. The reduction potential in blood and tissues gives in its temporal alterations information on the intensity of oxidation-reduction processes, or respectively allows a view into the mean functional state of a steadily flowing oxidation-reduction process. On the basis of own measurements in the streaming blood (right atrium), the close association of reduction potential with vegetative regulation processes and pharmacological reactions is outlined.

Résumé: Les auteurs exposent tout d'abord la signification thermodynamique du potentiel redox et la discutent en relation avec les processus biologiques. Les équilibres d'ordre cinétique dans l'organisme se distinguent fondamentalement des équilibres thermodynamiques d'oxydo-réduction. Le potentiel redox dans le sang et les tissus donne, quant à sa variation par rapport au temps, des renseignements sur l'intensité des processus d'oxydo-réduction, c. à d. qu'il permet d'avoir un aperçu de l'état fonctionnel moyen d'un processus d'oxydo-réduction constamment en train. A l'aide de propres mesurages dans le sang circulant (oreillette droite), les auteurs exposent l'étroit enchaînement du potentiel redox avec les processus régulateurs végétatifs et les réactions pharmacologiques.

*) Der Deutschen Forschungsgemeinschaft haben wir für die Unterstützung der Arbeit zu danken.

1. Thermodynamische Bedeutung des Rp.

Es besteht wohl heute kein Zweifel darüber, daß sich der Stoffwechsel des Organismus aus zahlreichen Einzelreaktionen zusammensetzt. Alle diese Reaktionen sind mit Oxydationen bzw. Reduktionen, d. h. mit einem Elektronenaustausch verknüpft.

Versetzt man z. B. eine Lösung von Eisen-II-Chlorid mit Chlorwasser, so läuft folgende Reaktion ab:

$$FeCl_2 + Cl \rightarrow FeCl_3.$$

Da das Eisenchlorid in wäßriger Lösung ionisiert ist, kann man die Gleichung auch folgendermaßen formulieren:

$$Fe^{++} + 2\,Cl^{-} + Cl^{0} \rightarrow Fe^{+++} + 3\,Cl^{-}.$$

Betrachtet man nur die effektiv an der Reaktion beteiligten Glieder, so vereinfacht sich die Reaktionsgleichung weiter:

$$Fe^{++} + Cl^{0} \longleftrightarrow Fe^{+++} + Cl^{-}.$$

Das zweiwertige Eisenion gibt ein Elektron ab und geht dadurch in das dreiwertige über. Gleichzeitig nimmt aber das ungeladene, neutrale Cl-Atom diese Ladung auf und wird in das einwertige negative Anion Cl^{-} umgewandelt. Mit der Oxydation, d. h. Elektronenabgabe des Fe^{++}, ist also zwangsläufig eine Elektronenaufnahme, d. h. eine Reduktion des neutralen Cl-Atoms verbunden. Verläuft ein Prozess reversibel, wie im vorliegenden Fall, so charakterisiert die Gleichung sowohl eine Oxydation als auch eine Reduktion, also ein Oxydoreduktionsgleichgewicht. Derartige Systeme nennt man Redoxsysteme. In der einfachsten Form läßt sich das Oxydoreduktionsgleichgewicht folgendermaßen schreiben:

$$Fe^{++} \longleftrightarrow Fe^{+++} + e.$$

Hierbei bedeutet e die bei der Oxydation freiwerdende negative Ladung, die das Chlor als Elektronenakzeptor oder -donator aufnimmt oder abgibt. Selbstverständlich kann eine Oxydation nur dann stattfinden, wenn das Elektron durch einen geeigneten Akzeptor, wie z. B. Chlor, aufgenommen wird, da freie Elektronen nicht beständig sind.

Taucht man aber in eine Lösung, die ein Gemisch von $FeCl_2$ und $FeCl_3$ enthält, eine sogenannte indifferente (chemisch unangreifbare) Elektrode, etwa einen Platindraht, so läßt sich in geeigneter Anordnung gegen eine bekannte Spannung, z. B. ein Halbelement wie Cu in $CuSO_4$, eine galvanische Kette bilden, bzw. zwischen Metall und Lösung eine elektrische Potentialdifferenz messen. Diese Potentialdifferenz stellt ein Maß für die Tendenz zur Elektronenabgabe seitens des Eisen-II-Salzes dar. Man nennt dieses Potential, das einen Einblick in die freie Energie eines reversiblen Systems wie Fe^{++}/Fe^{+++} vermittelt, **Redoxpotential.**

Eine Metallelektrode stellt ein großes Reservoir frei beweglicher Elektronen dar. Hierauf beruht die bekannte Eigenschaft aller Metalle, den elektrischen Strom zu leiten. Die Elektronenkonzentration im Metall [^{e}m] darf man als konstant betrachten. Tauchen wir nun einen derartigen Elektronenträger in eine Redoxlösung, so setzen sich die Elektronen im Metall mit den Elektronen der Lösung [e] in ein Gleichgewicht. Sofern ein Strom fließt, wirkt die Elektrode als Elektronenakzeptor oder -donator, ähnlich wie das Cl-Atom bei der eingangs dargestellten Oxydation von $FeCl_2$ zu $FeCl_3$.

Nach dem Massenwirkungsgesetz (K = Konstante des Systems) gilt für das Gleichgewicht folgende Beziehung:

$$\frac{[Fe^{+++}]\ [e]}{[Fe^{++}]} = K \text{ oder: } K.\frac{[Fe^{++}]}{[Fe^{+++}]} = [e]$$

Die Elektronenkonzentration [e], bzw. genauer, die Tendenz zur Elektronenabgabe, die das Potential an der Elektrode erzeugt, ist also abhängig von dem Verhältnis $[Fe^{++}]/[Fe^{+++}]$, d.h., von dem Konzentrationsverhältnis der reduzierten Stufe [Red] zur oxydierten Stufe [Ox]. Diese Beziehung gilt für alle reversiblen Redoxsysteme, so daß man, allgemeiner formuliert, schreiben kann:

$$[e] = \frac{[Red].\ K\ ^{1)}}{[Ox]}$$

Liegen Red- und Oxstufe in gleicher Menge vor, so wird [e] gleich K. Dieser Potentialwert kennzeichnet eine charakteristische Konstante des Systems, die man als Normalpotential eines Redoxsystems bezeichnet. Wird die Konzentration [Ox] gleich Null, so erhalten wir für [e] den Wert ∞. Das Potential müßte also infolge der Elektronenaufnahme durch die Elektrode den Wert minus ∞ erreichen. Wird dagegen [Red] gleich Null gesetzt, so findet man [e] gleich Null. Es müßten also aus der Elektrode unendlich viele Elektronen austreten, um sich mit der Elektronenkonzentration Null in ein Gleichgewicht zu setzen. Das Potential läge dann bei $+\infty$.

Derartige Grenzwerte sind nicht realisierbar. Es gibt also im strengen Sinn weder eine vollständige Oxydation noch eine vollständige Reduktion. Auch das reinste $FeCl_3$ enthält immer noch Spuren von Eisen-II-Ionen und umgekehrt. Selbst wenn eine vollständige Oxydation bzw. Reduktion möglich wäre, könnte das Potential schon deshalb die Werte $+\infty$ bzw. $-\infty$ nicht erreichen, weil vorher eine Reaktion mit den Ionen des Wassers stattfinden müßte. Die OH-Ionen würden zu O_2 oxydiert und die H-Ionen zu H_2 reduziert. Folglich müssen unter normalen Druck- und Temperaturbedingungen die Potentiale aller Redoxsysteme zwischen zwei Grenzwerten liegen, nämlich im Bereich zwischen den Normalpotentialen der sogenannten Wasserstoffelektrode, charakterisiert durch das Gleichgewicht $H \longleftrightarrow H^{+} + e$, und der Sauerstoffelektrode, die durch die Reaktion $2OH^{-} \longleftrightarrow O_2 + 2e$ bestimmt wird. Die Redoxpotentiale der Zellen umfassen diesen Bereich von Null bis 1,2 Volt. Zur Potentialmessung muß natürlich, wie eingangs erwähnt, ein Vergleichswert vorhanden sein. Hierfür hat man willkürlich das Potential der Normalwasserstoffelektrode, also des schon erwähnten Gleichgewichts $H \longleftrightarrow H^{+} + e$ ausgewählt und ihm den Wert $\pm$ O zugeteilt.

Die Wahl gerade dieses Systems für den Anfang der Redoxskala erscheint sinnvoll, wenn man bedenkt, daß, wie oben erläutert, in wäßrigen Lösungen unter normalen Bedingungen keine negativeren Potentialwerte möglich sind.

In der Praxis bedient man sich freilich meist eines anderen Systems, und zwar der gesättigten Kalomelelektrode, deren Potential durch das Gleichgewicht $Hg^{0} \longleftrightarrow Hg^{+} + e$ festgelegt ist, und die gegen die Wasserstoffelektrode bei 20° C eine Potentialdifferenz von + 250 mV zeigt. Die Umrechnung der Meßwerte E_k auf das Standardbezugssystem E_h ergibt sich aus der Gleichung $E_h = E - E_k$. Auch wir haben stets gegen diese Kalomelelektrode gemessen.

Alle organischen Redoxsysteme sind p_H-abhängig. Sie sind in der Regel in $[Red]^{(-)}\ H^{(+)}$ oder $[Ox]^{(-)}\ H^{(+)}$ dissoziiert. Der Elektronenaustausch ist mit einem Wasserstoffaustausch verbunden [2]).

Es mag hier genügen, darauf hinzuweisen, daß im physiologischen Bereich (p_H 7,0) Veränderungen des pH um $\pm$ 0,5 nur eine Verschiebung des Redoxpotentials um $\pm$ 15 mV

[1]) Auf Grund der Überlegungen, daß die elektrische Arbeit, die nötig ist, um eine Ladung [e] (Elementarladung) gegen die Potentialdifferenz E zu bewegen, gleich sein muß der osmotischen Arbeit, die erforderlich ist, um die Konzentration (e) der Elektronen in der Lösung auf die Konzentration [^{e}m] im Metall zu erhöhen, gelangt man zu der allgemeingültigen Nernstschen Gleichung für das Redoxpotential E:

$$E_h = E_o + \frac{RT}{nF} \cdot \ln\frac{[Ox]}{[Red]} \text{ bzw. für } 30^0\,C\ E_h = E_o + \frac{0{,}06}{n} \cdot \log\frac{[Ox]}{[Red]}$$

In der Gleichung bedeutet:

E_h : Das gemessene Potential gegen die Wasserstoffelektrode,
E_o : Das Potential für den Zustand (Ox) =(Red), eine Konstante des Systems, die : der oben abgeleiteten Gleichgewichtskonstante K entspricht (in Volt).
R : Die absolute Temperatur ^0K = ds
R : Die Gaskonstante 8,315 Joules · Grad minus^1
F : Die Elementarladung e (96 500 Coulomb),
ln x : Natürlicher Logarithmus = 2,303 · log. ×
$\frac{RT}{nF}\ \ln x = \frac{0{,}06}{n} \cdot \log x$ bei 30°
n : Zahl der am Redoxvorgang beteiligten Elektronen.

[2]) Unter Anwendung der Nernstschen Gleichung auf die Wasserstoffelektrode ergibt sich die einfache lineare Beziehung E = —0,06 pH. Diese Beziehung hat es ermöglicht, das pH potentiometrisch zu messen. Für pH 7,0 ergibt sich ein Potential von — 420 mV.

bedingen (E = 0,03 p_H). Bei biologischen Messungen fallen daher solche p_H-Schwankungen kaum ins Gewicht, da das p_H im Organismus eine eng regulierte Größe darstellt. Zur Charakterisierung eines bestimmten Redoxsystems ist jedoch neben dem Potential die Angabe des während einer Messung vorliegenden p_H-Wertes unerläßlich.

$$E_h = E_o + k$$

Prozentuale Oxydation	k Volt
99	+ 0·060
98	+ 0·051
95	+ 0·038
90	+ 0·029
85	+ 0·023
80	+ 0·018
75	+ 0·014
70	+ 0·011
65	+ 0·008
60	+ 0·005
55	+ 0·003
50	0
45	— 0·003
40	— 0·005
35	— 0·008
30	— 0·011
25	— 0·014
20	— 0·018
15	— 0·023
10	— 0·029
5	— 0·038
2	— 0·051
1	— 0·060

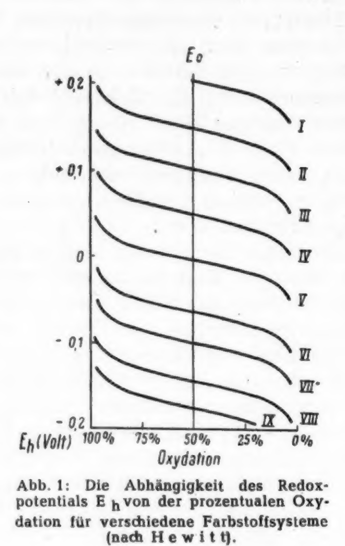


Abb. 1: Die Abhängigkeit des Redoxpotentials E_h von der prozentualen Oxydation für verschiedene Farbstoffsysteme (nach Hewitt).

I. o—Chlorphenolindophenol
II. Thymolindophenol
III. 1—Naphthol—2sulphonat—indophenol
IV. Thionin
V. Methylenblau
VI. Indigotetrasulphonat
VII. Indigotrisulphonat
VIII. Indigodisulphonat
IX. Indigomonosulphonat

Abbildung 1 vermittelt einen Einblick in die Normalpotentiale einiger organischer Redoxsysteme, bezogen auf die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes von p_H 7,4 (*Hewitt* [1]). Auf der linken Seite sind die Abweichungen des Redoxpotentials vom E_o-Wert aufgezeichnet, die die Systeme bei Verschiebung ihres Redoxgleichgewichts nach [Red] oder [Ox] aufweisen können (*Nernst*sche Gleichung), und zwar für den Fall, daß 2 Elektronen (n = 2) an der Oxydoreduktion beteiligt sind ($E_h = E_o + 0{,}03 \log [Ox]\,\%/[Red]\,\%$). Gleichzeitig ist rechts die Abhängigkeit der Potentiale von der prozentualen Oxydation graphisch dargestellt. Man erkennt, daß die Redoxkurven im Gebiet des Normalpotentials (E_o) sehr flach verlaufen, dagegen mit zunehmender Oxydation oder Reduktion an Steilheit gewinnen und schließlich, wie bereits erläutert, bei 100% [Ox] bzw. 100% [Red] den theoretischen Werten $+\infty$ bzw. $-\infty$ zustreben. Im Bereich von E_o ist das Redoxpotential gegenüber einer Belastung mit anderen redoxaktiven Stoffen relativ stabil. Je mehr aber das Redoxgleichgewicht auf die Seite [Ox] oder [Red] verlagert wird, umso empfindlicher reagiert das Potential auf Reduktion oder Oxydation. Die Steilheit der Kurve, also die Funktion $\frac{\Delta E}{\Delta x}$ (x = prozentuale Oxydation), nennt man die Nachgiebigkeit eines Redoxsystems. In der Regel wird jedoch der reziproke Wert als die sogenannte B e s c h w e r u n g oder Redoxkapazität angegeben. Dieser Größe entspricht bei der Temperatur- und pH-Messung die Wärme- bzw. Pufferungskapazität.

Die Beschwerung erreicht im Punkt E_0 (Ox = Red) ihr Maximum und nimmt außerdem mit steigender Gesamtkonzentration eines Systems stetig zu. Aus der Abhängigkeit der Beschwerung von der Gesamtkonzentration ergibt sich, daß z. B. bei einer Mischung von Dichlorphenolindophenol mit Ascorbinsäure das Potential von dem mengenmäßig überwiegenden System bestimmt wird. Der analoge Vorgang ist zu beobachten, wenn man ein Reagenzglas mit Wasser von 0° C in einen Kolben mit 10 l Wasser von 50° C schüttet. Die Temperatur wird dann nicht bestimmt durch den Inhalt des Reagenzglases, sondern durch die Wassermenge im Kolben.

Wie ersichtlich, handelt es sich bei den Systemen, die auf Abbildung 1 dargestellt sind, um Farbstoffe. Wird z. B. Methylenblau reduziert, so geht der Farbstoff unter Aufnahme von 2 H-Atomen (2 Elektronen) in die farblose, sogenannte Leukoform über. Das Potential läßt sich also nicht nur auf elektrischem Wege mit einer indifferenten Metallelektrode messen, sondern kann auch auf kolorimetrischem Wege an der Farbintensität verfolgt werden. Farbstoffe dieser Art nennt man **Redoxindikatoren.** Bevor eine exakte potentiometrische Messung möglich war, konnte man nur auf diese Weise einen gewissen Einblick in die Oxydoreduktionsvorgänge der lebenden Gewebe gewinnen. Als erster hat *Ehrlich* diese Möglichkeit bereits 1885 erkannt und in seiner farbanalytischen Studie über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus dargestellt (2).

Die Methode wurde später insbesondere von *Clark* (3) ausgebaut. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich bei *Michaelis* (4), dessen 1933 erschienene Monographie über Oxydations-Reduktionspotentiale auch heute noch die Grundlage für die Bearbeitung dieser Probleme bildet.

Auch die neuere Monographie von *Hewitt* (1) lehnt sich im wesentlichen an dieses Standardwerk an, wenn man von der Erweiterung des Anwendungsbereiches der potentiometrischen Methode auf das Gebiet der Bakteriologie absieht.

2. B i o l o g i s c h e B e d e u t u n g d e s R p.

Die Verbrennung der Energieträger, z. B. der Kohlehydrate, ist ein irreversibler Vorgang. Man begegnet daher im Organismus neben den reversiblen Systemen auch zahlreichen irreversiblen Oxydoreduktionsvorgängen. So verläuft z. B. die Umwandlung der Bernsteinsäure zu Fumarsäure in vitro unendlich langsam. Derartige irreversible Systeme bilden deshalb kein Potential an einer Elektrode aus, weil ja in meßbarer Zeit kein Elektronenaustausch erfolgt bzw. kein Gleichgewichtszustand erreicht wird. Ihre freie Energie ist dementsprechend gleich Null. Aber die Oxydationen im Organismus verlaufen stufenförmig, und in den Strom der Elektronen, die von Stufe zu Stufe dem letzten Elektronenakzeptor, dem Sauerstoff, zustreben, sind zahlreiche Katalysatoren eingeschaltet, die irreversible Systeme reversibel gestalten. Nur auf diese Weise kann die Energie eines in vitro irreversiblen Verbrennungsvorganges für die zahlreichen spezifischen Zell- und Organleistungen nutzbar gemacht werden, etwa wie die Energie des eingangs erwähnten Eisensystems, wenn wir unsere Pt-Elektrode mit dem Bezugssystem zu einem galvanischen Element vereinigen. Irreversible Vorgänge können also das Potential einer Elektrode erst dann beeinflussen, wenn die oxydierte oder reduzierte Stufe mit einem zweiten, aber reversiblen System reagieren kann. Diese Möglichkeit ist im Organismus durch den Eingriff zahlreicher Fermente gegeben. Solche Enzyme nennt man Redoxkatalysatoren [3]). Dieses Verhalten zeigt in vitro z. B. das irreversible System Bernsteinsäure/Fumarsäure in Gegenwart der Bernsteinsäuredehydrase, wie dies zuerst von *Thunberg* nachgewiesen wurde. Allerdings verläuft der Elektronenaustausch immer noch träge, so daß nur in Gegenwart eines rasch reagierenden „Potentialvermittlers" wie Methylenblau, gut reproduzierbare Potentiale gemessen werden können. Ferner stellen sich nur dann reproduzierbare Gleichgewichte ein, wenn man verhindert, daß die entstehende Fumarsäure enzymatisch weiter zu Apfelsäure umgewandelt wird. Bei weiterem Abbau der Fumarsäure zu Apfelsäure wird das Gleichgewicht Bernsteinsäure/Fumarsäure natürlich gestört, und das Potential wird als Ausdruck dieser nunmehr gerichteten, irreversibel verlaufenden Oxydationskatalyse stetig negativer. Schließlich stellt sich ein sogenannter Grenzwert ein. Der Indikator Methylenblau zeigt diesen Zustand durch völlige Entfärbung an. Der Grenzwert charakterisiert keinen Gleichgewichtszustand mehr. Das Potential hat jetzt eine völlig andere Bedeutung. Anstelle des stationären Zustandes Bernsteinsäure ⟷ Fumarsäure zeigt nun, da die Fumarsäure durch ständige Umwandlung in Apfelsäure aus der Reaktion

[3]) Ein Redoxkatalysator muß demnach in jedem Falle ein reversibles Redoxsystem sein, das vom Oxydationsmittel spontan oxydiert und vom Reduktionsmittel spontan reduziert werden kann. (Oxydoreduktasen.)

genommen wird, die zeitliche Veränderung des Potentials ein dynamisches Geschehen an. Das reversible System des Redoxkatalysators und des Methylenblausystems ermöglichen einen Einblick in die Intensität dieses Vorganges, d. h. in die Reduktionsintensität der Bernsteinsäure. In diesem Fall wird also nicht mehr das Potential des Systems Bernsteinsäure/Fumarsäure gemessen, sondern indirekt seine Einwirkung auf ein reversibles System (Methylenblau). Dieses Potential vermittelt zwar keinen Einblick in die freie Energie des Gleichgewichtes Bernsteinsäure/Fumarsäure, es kann uns jedoch über die Intensität des irreversiblen Oxydationsvorganges unterrichten. In analoger Weise läßt sich die Oxydationsintensität des Gewebes an der zeitlichen Veränderung des Redoxpotentials verfolgen, wenn reversible Redoxsysteme mit der oxydierten Stufe eines irreversiblen Reduktionsvorganges in Elektronenaustausch treten. Da beide Vorgänge im Organismus nebeneinander ablaufen, muß ein gewisser Gleichgewichtszustand herrschen. Für diesen dynamischen Gleichgewichtszustand gilt nicht die *Nernst*sche Gleichung, sondern die Beziehung: Geschwindigkeit bzw. Intensität der Oxydationsvorgänge = Geschwindigkeit bzw. Intensität der Reduktionsvorgänge. Ein solches Gleichgewicht beobachtet man, wenn ein reversibler Elektronenakzeptor, sei es nun ein Farbstoff oder eine Elektrode, mit lebendem Gewebe in Berührung gebracht wird.

Der Stoffwechsel ist ein dynamisches Geschehen. Die Oxydationsprozesse laufen über zahlreiche Zwischenstufen vom Substrat in Richtung Sauerstoff. Summarisch betrachtet bilden die Substrate den Elektronendonator und der Sauerstoff den Elektronenakzeptor. Dies bedingt eine einseitige Ausrichtung aller Oxydoreduktionsprozesse. In meßbarer Konzentration sind meist nur die reduzierten Stufen gegenwärtig, weil die oxydierten einer kontinuierlichen Weiterverarbeitung unterliegen. Unter diesem Einfluß überwiegen auch bei allen reversiblen Systemen die reduzierten Stufen: Die Redoxsysteme des Organismus sind schlecht beschwert. Mißt man etwa unter anaeroben Verhältnissen das Potential in einem Leberhomogenisat, so wird das Potential der Elektrode immer negativer und strebt dem erwähnten Grenzwert zu. Die Grenzpotentiale sind mit einer Genauigkeit von ± 30 mV reproduzierbar. Die zeitliche Größe ihrer Einstellung zeigt die Reduktionsintensität der Gewebe an. Die Reduktionsintensität ist so groß, daß jeder Redoxindikator mit der Zeit entfärbt, d. h. reduziert wird. Die Zeit, die zur Entfärbung benötigt wird, hängt vom Normalpotential des Farbstoffs ab.

Abbildung 2 zeigt einige derartige Versuche von *Clark* mit Suspensionen von Rattenleber in Phosphatpuffer von pH 7,4 unter Stickstoff (5). Die schraffierten Keile geben die sukzessive Entfärbung der verschiedenen Farbstoffindikatoren und die Kurven die Einstellung des Grenzpotentials an.

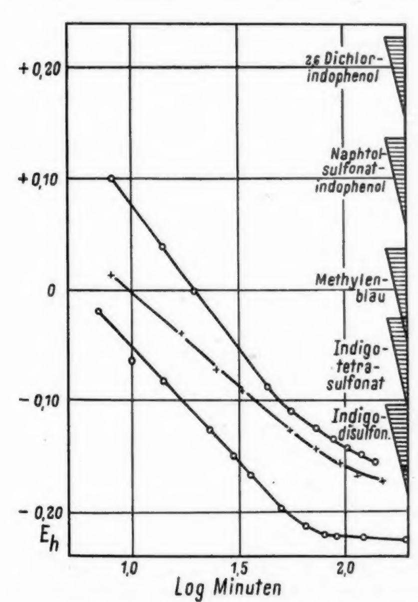


Abb. 2: Reduktionspotential von Leberzellen. (Nach Cannan, Cohen u. Clark.)

Nach *Clark* ist die Reduktionsintensität in Leber und Hodengewebe am größten, während sich Blutserum und Plasma durch Mangel an jeglichem Reduktionsvermögen auszeichnen.

Untersucht man die Gewebspotentiale mit Farbstoffindikatoren unter aeroben Bedingungen, so liegen die Verhältnisse anders. Dann laufen, ähnlich wie im Organismus, stets zwei einander entgegengesetzte Reaktionen ab. Der Farbstoff als Elektronenakzeptor wird vom Gewebe reduziert, die hierbei entstehende Leukostufe dagegen durch den Sauerstoff wieder oxydiert. Die Geschwindigkeit von Reduktion und Oxydation und damit die kinetische Gleichgewichtslage hängt von den biologischen Systemen, vom Normalpotential des Farbstoffs und vom Partialdruck des Sauerstoffs ab. Im Gleichgewichtszustand besteht ein konstantes Verhältnis zwischen dem Farbstoff und seiner Leukostufe, das sich mit einer Elektrode als definiertes Potential messen läßt.

Auf ähnliche Weise entsteht auch das Potential im strömenden Blut. Im Blut finden sich einem Farbstoffsystem analoge Elektronenakzeptoren. Diese treten, wie das Blut selbst, mit sämtlichen Geweben des Organismus in Verbindung. Sie stehen also in ständiger Wechselwirkung mit den irreversiblen Vorgängen des Stoffwechsels. Das Redoxpotential im strömenden Blut vermittelt daher einen Einblick in den mittleren Funktionszustand eines dauernd im Fluß befindlichen Oxydoreduktionsgeschehens, das rhythmisch zwischen den Extremen Oxydation (Dissimilation) und Reduktion (Assimilation) hin- und herpendelt. Reduktions- und Oxydationsvorgänge sind im Organismus an bestimmte Orte gebunden. So kann beispielsweise im Muskel der Stoffwechsel in Richtung Oxydation ablaufen, während in der Leber die bei diesem Prozeß gebildeten energiearmen Spaltprodukte wie Milchsäure wieder zu dem Brennstoff Glukose zurückverwandelt werden, also eine reduktive Leistung vollzogen wird (Corizyklus). Selbst innerhalb der Zelle gibt es kein einheitliches Potential. In den Mitochondrien (Zyklophorase) sind Redoxkatalysatoren verschiedenster Potentialbereiche auf engstem Raum lokalisiert, ohne daß ein Gleichgewichtszustand eintreten kann. Man darf also niemals im Organismus thermodynamische Gleichgewichte erwarten, sondern stets nur kinetische. In diesem Sinne aber kommt offensichtlich dem Redoxpotential des Blutes und der Gewebe als charakteristischem Milieufaktor (*Bersin* [6]) eine wesentliche biologische Bedeutung zu.

Die dynamische Gleichgewichtslage des Redoxpotentials in Blut und Geweben ist das Resultat der Wechselwirkung von ungebundenen, frei zirkulierenden Redoxsystemen (nach Art des Vitamin C) mit dem gerichteten Stoffwechselgeschehen der irreversiblen, gebundenen Systeme. Im Redoxpotential des Blutes müssen wir eine weitere wichtige biologische Funktion der eng miteinander verflochtenen vegetativen Regulationen erblicken. Diese Größe vermittelt uns einen direkten Einblick in die alle Lebensvorgänge beherrschenden Oxydoreduktionsvorgänge.

3. Das Rp im strömenden Blut.

Seit nunmehr zwei Jahren haben wir uns mit der Messung des Redoxpotentials im strömenden Blut eingehender befaßt.

Die Methodik, auf die wir hier nicht näher eingehen können, besteht im wesentlichen darin, daß mit Herzkathetern, die mit Pt-Elektroden armiert sind, der Verlauf des Oxydations-Reduktionspotentials bei pathophysiologischen Zuständen und pharmakologischen Reaktionen mit einem hochempfindlichen Röhrenvoltmeter[4]) gemessen und über ein im Nebenschluß liegendes Spiegelgalvanometer laufend registriert wird. Gleichzeitig wurden in üblicher Anordnung auch Blutdruck und Atmung über Glasplattenmanometer aufgezeichnet. Als Versuchstiere dienten Katzen.

[4]) Verwendet wurde das Röhrenvoltmeter Titriskop E 166 und das Forschungsgerät E 187 für potentiometrische Messungen der Fa. Metrohm A.G., Herisau (Schweiz).

Abbildung 3 zeigt, wie sich das Redoxpotential im venösen Blut des rechten Vorhofs bei vorübergehender Anreicherung der Atemluft mit Sauerstoff und bei kurzfristiger Hypoxämie verändert.

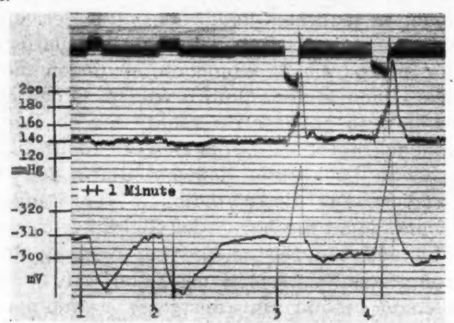


Abb. 3: Atmung, Blutdruck und Redoxpotential nach O_2-Atmung und Hypoxämie. Katze, männlich, Gewicht 2,0 kg, Narkose: Chloralose-Urethan i.v.

Bei Nr. 1 und 2 wurde mittels eines Kunststoffkatheters der Atemluft in der Trachealkanüle Sauerstoff zugegeben[5]). Wie die Kurve zeigt, führt bereits die geringe, kurzfristige Anreicherung der Atemluft mit Sauerstoff zu einer deutlichen Positivierung des Redoxpotentials, die nach Unterbrechung des Sauerstoffstroms erst allmählich, innerhalb einiger Minuten, wieder abklingt. Die Atemtiefe wird in geringem Maße herabgesetzt und erreicht mit Abklingen der Positivierung wieder die Ausgangswerte. Bei Nr. 3 und 4 wurde die Luftzufuhr vollkommen unterbunden. Man erkennt gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung (Notfallsfunktion) eine von der Dauer der künstlichen Hypoxämie abhängige Negativierung des Redoxpotentials.

Erhöhung des O_2-Partialdruckes führt also deutlich zu einer Intensivierung oxydativer Vorgänge, während umgekehrt eine kurzfristige Hypoxämie die Reduktionsintensität steigert.

Hierbei taucht die Frage auf, welcher von den beiden einander entgegengesetzt gerichteten Vorgängen an den beobachteten Potentialverschiebungen maßgebend beteiligt ist, die Zu- bzw. Abnahme des O_2-Partialdruckes im Blut oder wirklich die Veränderung der Oxydo-Reduktionsprozesse.

Aus dem bereits eingangs erwähnten Gleichgewicht 2OH $\longleftrightarrow O_2 + 2e$ läßt sich über die *Nernst*sche Gleichung auch die Abhängigkeit des Redoxpotentials vom Sauerstoffdruck ableiten. Bei Ansteigen oder Abfallen des O_2-Druckes um das Zehnfache, ändert sich das Potential der Sauerstoffelektrode jedoch nur um $\pm$ 15 mV. Bekanntlich beträgt der O_2-Partialdruck in der Lunge 160 mm Hg, im Gewebe dagegen 20 bis 50 mm Hg *(Rein)* [7]). Aus diesen Zahlen ist leicht ersichtlich, daß die relativ geringfügigen Veränderungen der O_2-Spannung in Lunge, Blut und Geweben für die Verschiebungen des Rp nicht verantwortlich gemacht werden können, müßte doch für eine Verschiebung um $+$ 15 mV der O_2-Partialdruck in der Lunge auf etwa 1,6 Atmosphären ansteigen.

Unter physiologischen bzw. mit dem Leben noch zu vereinbarenden Bedingungen dürfen wir also den direkten Einfluß des Sauerstoffs auf das Redoxpotential des Blutes (im Sinne des oben definierten kinetischen Gleichgewichts der aeroben Gewebspotentiale) als konstante, nur wenig veränderliche Größe betrachten. Erst im Tode, wenn der Sauerstoffpartialdruck der Gewebe und des Blutes gegen 0 absinkt, weil auch nach Sistieren von Atmung und Kreislauf der Stoffwechsel der Gewebe noch eine gewisse Zeit weiterläuft, wird das Redoxpotential des Blutes auch vom Sauerstoff maßgebend beeinflußt. Wir konnten daher regelmäßig im Tode ein starkes Absinken der Potentiale im Blut beobachten. Dieser Abfall erfolgt in der Regel in zwei zeitlich deutlich voneinander getrennten Stufen. Mit Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse, also im Kollaps, sinkt das Potential zunächst auf eine mehr oder weniger stabile negativere Redoxlage ab, die man, da die Atmung noch intakt ist, vorwiegend als Ausdruck einer zunehmenden Reduktionsintensität der Gewebe auffassen muß. Setzt schließlich auch die Atmung aus, so fallen die Potentiale plötzlich weiter bis in das Gebiet der Wasserstoffelektrode. Dieser Bereich entspricht den oben geschilderten anaeroben Grenzpotentialen. Die Lage des Rp im strömenden Blut wird also in vivo eindeutig nur von der Oxydoreduktionsintensität bestimmt.

An Hand einer schematischen Darstellung von *Hewitt* (Abb. 4) sollen diese deutlich getrennten aeroben und anaeroben Potentialbereiche nochmals dargestellt werden (Abb. 4).

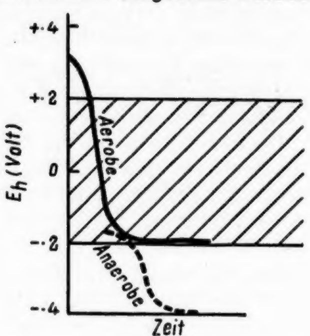


Abb. 4: Schematische Potential-Zeitkurve bei aerobem und anaerobem Bakterienwachstum (nach Hewitt).

Hewitt (1) untersuchte auf potentiometrischem Wege die zeitlichen Veränderungen des Rp während der Vermehrungsphase verschiedener Bakterienkulturen. Die ausgezogene Kurve gibt schematisch die Einstellung des aeroben Potentials wieder. Dieses Potential ist die Resultante aus der oxydoreduktiven Stoffwechseltätigkeit der Bakterien (Reduktionsintensität) und der oxydierenden Wirkung des Luftsauerstoffs. Genau wie im Blut bestimmt auch hier einzig die Reduktionsintensität des Bakterienstoffwechsels das Redoxpotential. Man erkennt, daß die Potentiale maximal auf etwa — 200 mV (E_h) absinken können. Negativere Potentialwerte wurden unter aeroben Verhältnissen nicht gemessen. Beimpft man jedoch solche aeroben Kulturen auch mit anaeroben Keimen, so fallen die Potentiale weiter ab und erreichen schließlich Grenzwerte, die bei — 400 mV (E_h) liegen.

Bei unseren Messungen im strömenden Blut lagen bisher sämtliche Potentiale in einem Bereich von $+$ 200 bis — 200 mV (E_h)[6]). Auf Abbildung 4 ist dieser Bereich durch Schraffierung gekennzeichnet. Erst nach Eintreten des Todes sanken die Potentiale, wie erwähnt, auch unter — 200 mV (E_h) bzw. erreichten anaerobe Grenzpotentiale. Aus der guten Übereinstimmung der auf so verschiedene Weise ermittelten Potentialbereiche für aerobe und anaerobe Stoffwechselvorgänge ersieht man, daß bei kritischer Beurteilung die Rp-Messung im Blut einen Einblick in die Lebensvorgänge vermitteln kann[7]).

Abb. 5 zeigt die Veränderungen des Rp während eines Entblutungskollapses.

Bei 1 wurden 26 ccm Blut aus der Art. fem. entnommen und bei 2 reinfundiert. Man erkennt, daß synchron mit dem Abfall des Blutdrucks das Rp bei einsetzender Mangeldurchblutung negativiert wird wie bei der Erstickung (Abb. 3). Gelingt, wie im vorliegenden Fall, die Ausregulierung der gestörten Kreislauffunktion nicht, tritt also ein Kollaps ein, so bleibt in der Regel auch das Potential in einem negativeren Bereich stabil. Wird jedoch durch Blutinfusion der Schock überwunden, so steigt das Rp parallel mit der Besserung der Kreislauffunktion wieder auf die positiveren Ausgangswerte an. Gelegentlich stellt es sich sogar positiver ein als zu Beginn des Versuchs. Man könnte sich vorstellen, daß der Organismus die in der Kollapsphase angehäuften reduzierenden Spalt-

[5]) Der Katheter lag hierbei frei beweglich in der Trachealkanüle, so daß das Gas am oberen Ende der T-förmigen Glaskanüle entweichen konnte, bzw. reine O_2-Beatmung unter Druck verhindert wurde.

[6]) Gegen Kalomelelektrode — 50 bis — 450 mV.

[7]) Die Schwierigkeit, im sauerstoffhaltigen Blut mit einer Platinelektrode Potentialmessungen durchzuführen, hat systematische Untersuchungen stark behindert. Diese Schwierigkeiten lassen sich durch Arbeiten mit schwach polarisierten Elektroden, wie wir an anderer Stelle näher ausführen werden (8), weitgehend beseitigen. Erst damit wird es möglich, das Rp im strömenden Blut und somit die Oxydations- und Reduktionsintensität im Zusammenhang mit physiologischen und pharmakologischen Abläufen zu untersuchen.

Fortsetzung s. S. 665

Beitrag zur lokalen Antibiotikaanwendung mittels Tyrothricin – Xanthocillin

von H. WALTHER

Zusammenfassung: Gestützt auf die beigefügte Kasuistik in Farbbildern werden in einigen Beispielen die zahlreichen therapeutischen Möglichkeiten der Kombination Tyrocid-Xanthocillin im Rahmen der antibiotischen Lokalbehandlung aufgezeigt.

Summary: The author presents a variety of coloured photographs of clinical cases in order to demonstrate the numerous therapeutic possibilities of tyrocid-X and xanthocillin within the framework of local antibiotic therapy.

Résumé: En se basant sur des cas cliniques dont on présente des clichés en couleur, on montre par quelques exemples les nombreuses possibilités thérapeutiques de la combinaison tyrothricine-xanthocilline dans le cadre des traitements locaux par les antibiotiques.

Das einschlägige Schrifttum und die tägliche Erfahrung am Krankengut lassen erkennen, daß die Antibiotika auch in ihrer lokalen Anwendungsform heute nicht mehr aus unserem therapeutischen Rüstzeug wegzudenken sind.

Nicht nur die Resistenzzunahme der Erreger, sondern auch die immer notwendiger werdende Zurückhaltung bei dem Einsatz lokal stärker sensibilisierender Antibiotika, wie Penicillin, Streptomycin und der Sulfonamide weisen auf die Notwendigkeit hin, bei der Behandlung bakterieller Hauterkrankungen nur solche Medikamente heranzuziehen, die praktisch keine Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen; als solche nennt Nikolowski u. a.: Neomycin, Bacitracin, Polymyxin und Tyrothricin. Letzteres wurde aus Kulturen des aeroben sporenbildenden Erdbazillus (Bac. brecis) isoliert und findet nur als Lokalantibiotikum Verwendung.

Tyrothricin hat den Vorteil, im Gegensatz zu den meisten bakteriziden Substanzen im eiweißreichen Milieu kaum eine Wirkungseinbuße zu erleiden, das Wirkungsspektrum ist jedoch begrenzt und entspricht etwa dem des Penicillins. Wird aber Tyrothricin mit Xanthocillin (von Rothe aus dem Myzel des Schimmelpilzes Penicillium notatum Westling isoliert) kombiniert, erfährt das Spektrum eine wesentliche Verbreiterung, die auch Proteus- und Pyozyaneusbakterien einschließt.

Ein solches ausschließlich lokal anwendbares Kombinationsantibiotikum liegt im **Tyrocid-X** (Grünenthal) vor, das als Salbe, Gel oder Puder (Rp. Bezeichnung TX) angewandt wird. So berichten Marchionini und Röckl über gute Erfahrungen an einem großen Krankengut mit den verschiedenen TX-Zubereitungen. Selbst bei wochenlanger Anwendung traten von seiten der Haut keine Unverträglichkeitserscheinungen auf. Dies deckt sich auch mit meinen eigenen annähernd zweijährigen Erfahrungen an mehr als 200 Patienten. Ich habe dabei vorwiegend das handelsfertige Tyrocid-X-Gel angewendet, das besonders gut hautverträglich und wirkungsvoll war. An Indikationen standen bakterielle Dermatosen, superinfizierte Ekzeme, dyshidrotische Ekzeme und Ulzera bestimmter Genese, schließlich Verbrennungen zweiten und dritten Grades im Vordergrund. Auf die besondere Eignung des Tyrocid-X-Gels zur Behandlung von Verbrennungen wies früher bereits Ahnefeld hin. Tyrocid-X-Gel besitzt eine auffallend günstige schmerzlindernde und granulationsfördernde Wirkung, die in Verbindung mit dem antibakteriellen Effekt das hervorstechendste Merkmal dieses neuen Lokaltherapeutikums ist. Natürlich muß sich auch die jeweilige Arzneiform nach den morphologischen Gegebenheiten der einzelnen Krankheitsbilder richten, so daß man früher oder später auf Salben oder Puder, gegebenenfalls auch auf selbständige Rezepturen zurückgreifen kann, für die „TX-Reinsubstanz" zur Verfügung steht.

Soweit möglich, sollen für dieses Vorgehen bei der Besprechung der hauptsächlichen **Indikationsgebiete** nochmals die einfachsten Leitlinien aufgezeigt werden.

Bei den eigentlichen Pyodermien, vor allen Dingen den oberflächlichen, wie Impetigo und Follikulitis (Abb. 1 u. 2, Abb. 3) führt in den meisten Fällen bereits eine ausschließliche Tyrocid-X-Lokalbehandlung zum therapeutischen Erfolg. Hier empfiehlt es sich, die Therapie mit dem fertigen Gel oder aber mit einer selbstrezeptierten Schüttelmixtur einzuleiten; später kann man auf Emulsionen, auch auf die als Spezialität vorliegende Salbe, zur Nachbehandlung für längere Zeit auf den Tyrocid-X-Puder übergehen. Die Follikulitis, vorzugsweise die Rasier-Follikulitis, ist ein besonders geeignetes Anwendungsgebiet für Tyrocid-X-Hautspiritus 1%ig mit oder ohne Glyzerin.

Tiefergehende Pyodermien — Ekthyma, Staphylodermie, Karbunkel, chronisch vegetierende Pyodermie (Abb. 4 bis 7) — verlangen meist zusätzlich eine parenterale oder orale Antibiotikatherapie, die chronisch vegetierende nicht selten auch eine chirurgische Mitbehandlung. Im übrigen beginnt man auch hier mit Umschlaglösungen, Schüttelmixtur oder Gel, um dann über Emulsionen und Pasten auf die Salbe zu kommen. Verbrennungen zweiten und dritten Grades (Abb. 8 bis 10) eignen sich, wie schon erwähnt, ganz besonders für die Gelbehandlung. Abgesehen von den bakteriellen Ekzemen (Abb. 11 bis 13) erfaßt eine Antibiotikakombination beim Ekzem natürlich nicht die vermutliche Ursache, jedoch mit Rücksicht darauf, daß auch beim gewöhnlichen Ekzem, mehr noch beim dyshidrotischen Ekzem (Abb. 14 und 15), eine bakterielle Komponente für die Unterhaltung des Krankheitsbildes wesentlich mitverantwortlich ist, ist auch dabei eine Tyrocid-X-Behandlung alternierend mit bzw. gefolgt von einer speziellen Ekzembehandlung mit Teerpräparaten o. ä. (wie z. B. Dermaethyl) wertvoll. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen, die man wie üblich angeht, ist hier eine Emulsions- bzw. Salbenbehandlung besonders wertvoll. Bei allen Ulzera (Abb. 16 bis 18) spielen ohne Rücksicht auf ihre Genese nicht zuletzt wegen des meist sehr langwährenden Heilverlaufs Sekundärinfektionen eine erhebliche Rolle. Hier bewähren sich u. a. Tyrocid-X-Salbe, auch Tyrocid-X-Puder, u. U. sogar die Reinsubstanz (kleinste Mengen), im Wechsel mit anderen Therapeutika. Allerdings ist es dabei besonders wichtig, auf zweckentsprechende Verbände, z. B. den Pütterschen Verband, zu achten, da nur so die Antibiotikakombination voll zur Wirkung kommen kann, wie es bereits vom Medicrucin her beim Ulcus cruris bekannt ist.

Schrifttum: Ahnefeld, F. W.: Medizinische (1955), 13, S. 460. — Marchionini, A. u. Röckl: Münch. med. Wschr. (1956), 13 u. 14, S. 449—452. — Nikolowski, W.: Medizinische (1955), 19, S. 724.

Anschr. d. Verf.: Pforzheim-Westliche 41.

DK 615.779.925




Abb. 1 u. 2: Impetigo contagiosa

Abb. 3: Folliculitis barbae



Abb. 4: Ekthyma



Abb. 5: Staphylodermie

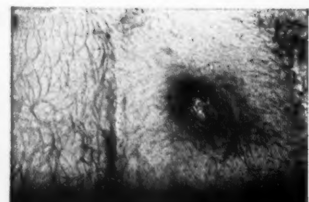


Abb. 6: Karbunkel



Abb. 7: Chronisch vegetierende Pyodermie

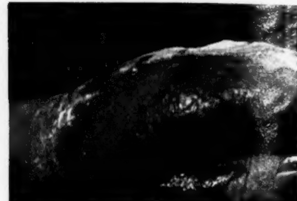


Abb. 8: Verbrennungen 2.—3. Grades



Abb. 9: Verbrennungen 2. Grades



Abb. 10: Verbrennung des Oberschenkels durch eine Wärmflasche




Abb. 11 u. 12: Bakterielle Ekzeme

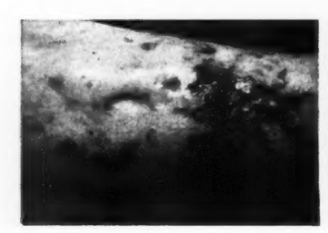


Abb. 13: Bakterielles Unterschenkelekzem und Ulcus cruris



Abb. 14: Dyshidrotisches Ekzem



Abb. 15: Dyshidrotisches Ekzem



Abb. 16: Ulcus cruris



Abb. 17: Ulcus nach Starkstromeinwirkung

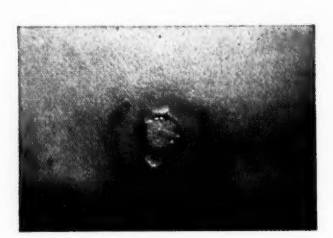


Abb. 18: Ulkus nach Bestrahlung eines Melanoms

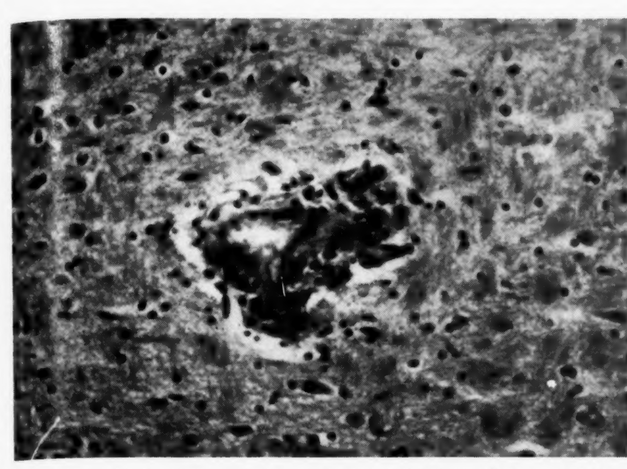


Abb. 2: Area striata, Ratte, 24 Tage nach Ratten-Rückenmark/Adjuvansinjektion. Wandaufsplitterung (besonders im Adventitiabereich) einer kleinen Arterie, Eröffnung der perivaskulären Lymphspalten, perivaskuläre Rundzelleninfiltration. HE, ca. 350mal

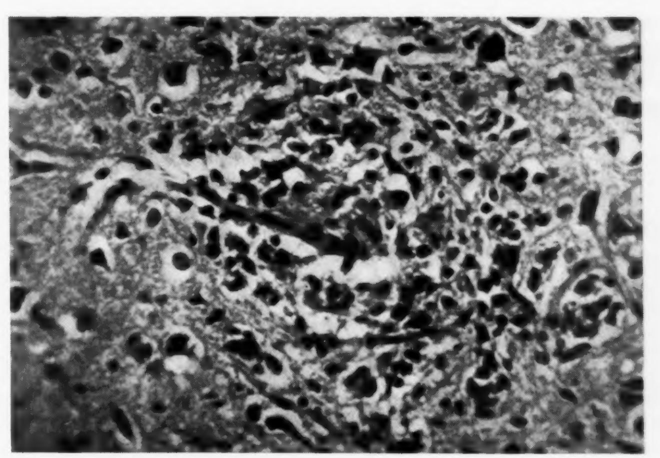


Abb. 3: Großhirnrinde, Ratte, 12 Tage nach Injektion von Ratten-Rückenmark/Adjuvans. Gliaknötchenbildung um eine kleine Vene. HE. ca. 450mal

M. Kneer und H.-G. Hillemanns: Das Oberflächenkarzinom der Portio uteri

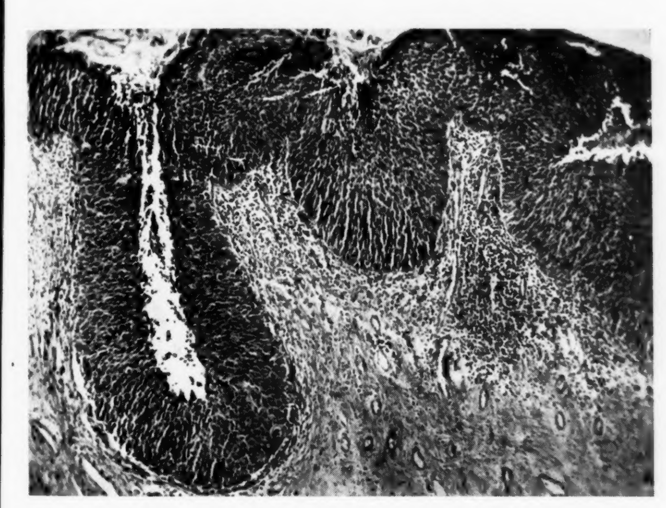


Abb. 2: Unreifzelliges O b e r f l ä c h e n k a r z i n o m mit Eindringen in Drüsen (29j. Frau). Auf Serienschnitten keine Infiltration (884/56/1/61; Vergr. 80mal; H. E.).

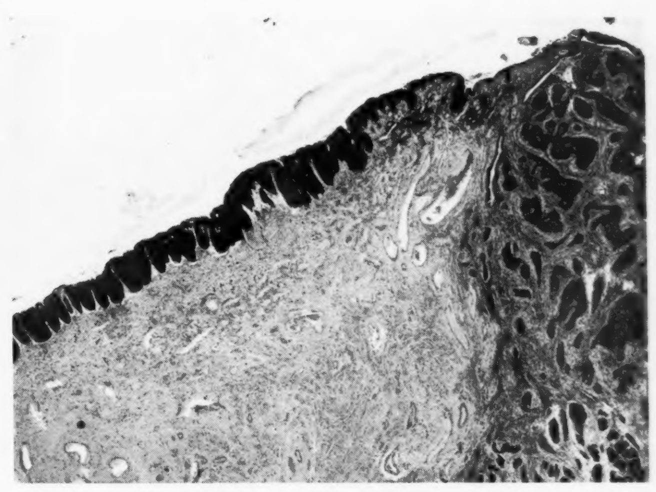


Abb. 6: Neben der tiefen Infiltration eines Portiokrebses (rechts) der ausgedehnte R a n d b e l a g (links) vom Charakter des Oberflächenkarzinoms. Eine Probeexzision aus dem Randbelag verfehlt u. U. das invasive Karzinom (911/55; Vergr 12mal; H. E.).

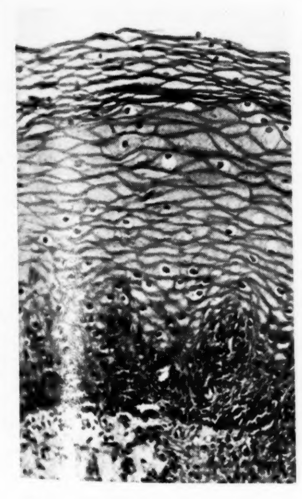
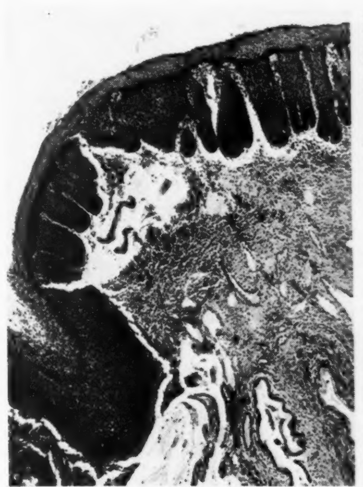


Abb. 1: N o r m a l e s P l a t t e n e p i t h e l der Portio einer geschlechtsreifen Frau in typischer Schichtung (1048/56; Vergr. 125fach; H. E.).



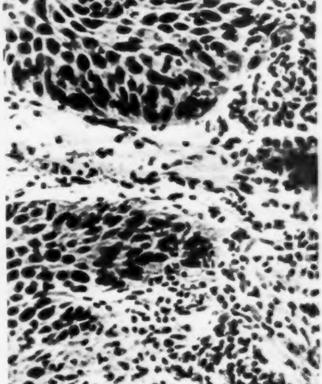
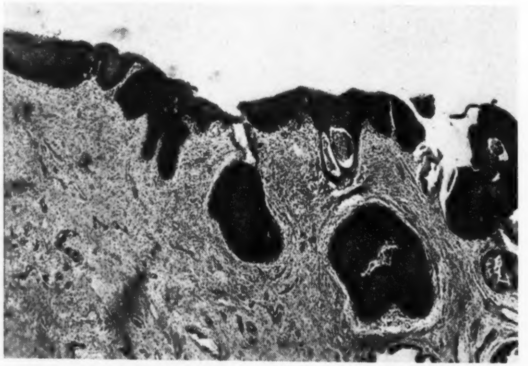


Abb. 4: Unreifzelliges O b e r f l ä c h e n k a r z i n o m mit Parakeratose und tiefgreifenden Zapfen in das Stroma, z. T. neben Drüsen. Die sogenannte Basalmembran stellenweise aufgesplittert (rechts), jedoch bei starker entzündlicher Infiltration. Bei Serienschnittuntersuchung der Portio wurde keine sichere Invasion nachgewiesen; n i c h t als invasives Karzinom zu bezeichnen (127/54, li.; 38mal; re. 185mal; H. E.).



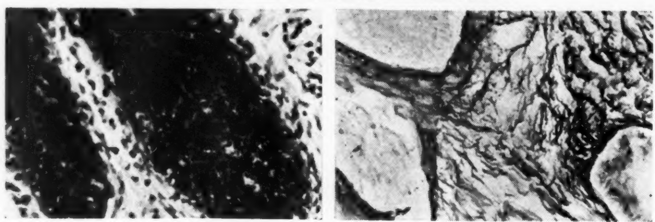


Abb. 3: Unreifzelliges Oberflächenkarzinom (oben Vergr. 22mal; H. E.). (Carcinoma in situ; Gruppe „O" der internationalen Einteilung). Einwachsen des von der Basis bis zur Oberfläche atypischen Epithels in Drüsen und Vordringen basaler Zapfen gegen das Stroma (Symbol „Hinselmann H III b, c"). Die Zapfen sind auf 700 Schnitten einer Ringbiopsie scharf abgesetzt (links u., Vergr. 150mal; H. E.), bei Silberimprägnation nach Tibor-Pap. (re. u. 150mal) die sogenannte Basalmembran nicht durchbrochen, die Fasern nicht aufgesplittert (827/56).





Abb. 5: Beginnendes Plattenepithelkarzinom. Invasion in breiten Zapfen (2,5 mm tief, oberflächliche Ausdehnung 6 mm). Die echte Infiltration wird durch isolierte, karzinomatöse Komplexe im Bindegewebe nachgewiesen, die bei Serienschnittuntersuchung der Probeexzision ohne Verbindung zur Oberfläche und zu Drüsen sind (Ob., Vergr. 20mal, H. E.). Die sogenannte Basalmembran ist zerstört, das Gitterfasergerüst aufgesplittert (Unt. Tibor-Pap., 320mal). (548/56).

T. Riechert: Die posttraumatische nasale Liquorrhoe



Abb. 8: Pneumatozele. Röntgenaufnahme nach Verschluß einer Dura-Knochenlücke im Bereich der Lamina cribrosa auf intrakraniellem Wege durch Fascia lata. Die zur Befestigung des Transplantates dienenden Stahlstifte sind im Röntgenbild dargestellt.



Abb. 1: G. H. Seitliches Arteriogramm. Große Pneumatozele mit weitgehender Zerstörung der Hirnsubstanz. Im Bereich der Pneumatozele findet sich ein gefäßleerer Raum. Klinisch: Benommenheit, Hemiplegie.



Abb. 2: G. H. ap. Arteriogramm. Die Arteria cerebri anterior ist weit auf die gegenüberliegende Seite verdrängt, die Hirnrinde extrem verdünnt.



Abb. 5: W. W. Motorradverletzung der vorderen Schädelhälfte, Pneumatozele, Meningitis mit 14 500/3 Zellen, Bewußtlosigkeit. Op.-Photo. Der Maßstab liegt in der Mittellinie. Der Knochen der Schädelkonvexität bis zum Scheitellappen ist durch die Verletzung in multiple kleine Stücke zertrümmert ↓. Ein ähnlicher, hier nicht dargestellter Befund findet sich an der Schädelbasis.

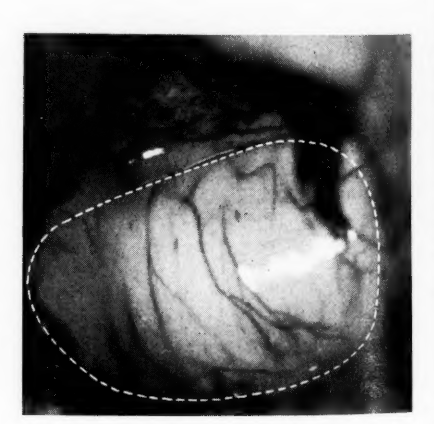


Abb. 3: G. H. Op.-Photo des gleichen Falles. Die 1 cm dicke Hirnrinde ist reseziert, der Seitenventrikel liegt zur Hälfte frei (punktierte Linie). Der Ventrikelplexus ist reseziert, um einen späteren sekundären Hydrozephalus zu verhüten.

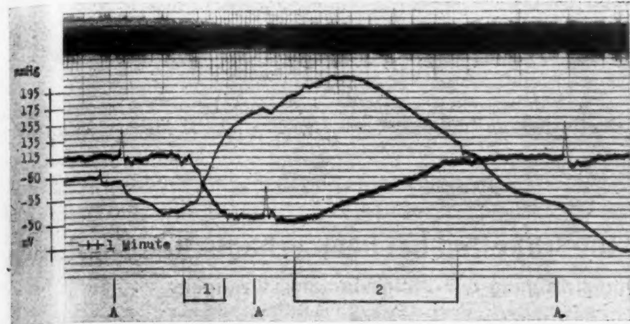


Abb. 5: Atmung, Blutdruck und Redoxpotential während eines Entblutungskollapses. A = 10γ-Adrenalin. Katze, männlich, Gewicht 2,5 kg. Narkose: Chloralose-Urethan i.v.

produkte möglichst rasch zu beseitigen versucht. An anderer Stelle hat *Ziegler* einen gleichartigen Verlauf im Verbrennungskollaps gezeigt (9). Ähnliche Potentialveränderungen gaben *Erbring, Korting, Niedner* und *Wulf* (10) für den Heilungsverlauf der Wunde an. Die frische Wunde zeigte in den ersten Stunden ein E_h von —250 mV (rH 7—8) an. Mit einsetzender Granulation bzw. Heilung stiegen die Werte auf ein E_h von + 180 mV (rH 12—14) an. Hierauf aufbauend haben die Autoren, in Anlehnung an die Arbeiten von *Kollath* (11) eine unspezifische „Redoxtherapie" der Wunde entwickelt.

Die Kopplung von Blutdruckregulation einerseits und Rp andererseits deutet auf eine enge Verknüpfung des Rp mit den vegetativen Regulationen hin. In dem Versuch (Abb. 5) wurden vor, im und nach dem Kollaps 10 γ Adrenalin i.v. verabreicht. Die Adrenalinwirkung gibt sich auch im Rp zu erkennen. Erhöht man die Empfindlichkeit der Meßanordnung, so läßt sich nach Adrenalingabe in der Regel eine biphasische Reaktion im Rp nachweisen (9). Dabei tritt parallel mit der typischen pressorischen Reaktion meist eine Positivierung auf, während sich der depressorische Wirkungsanteil der häufig biphasischen Adrenalinwirkung (Knotung) in einer kurzfristigen Negativierung des Rp äußert. Man darf also sicher erwarten, daß auch Pharmaka das Rp beeinflussen. Adrenalin bildet mit seiner oxydierten, chinoiden Stufe ein Redoxsystem. Die im vorstehenden Versuch applizierte Menge (10 γ) ist jedoch zu gering, um eine deutliche direkte Redoxwirkung sichtbar zu machen.

Abbildung 6 zeigt die direkte Einwirkung eines Redoxsystems, nämlich des Methylenblaus, bei einer Dosis von 500, 200 und 20 γ.

Der Begriff der Reduktions- bzw. Oxydationsintensität kommt hier sehr klar in einer charakteristischen Zackenbildung zum Ausdruck. Infolge der schlechten Beschwerung des Blutes springt zunächst das Potential in den positiveren Bereich des Methylenblaus. Unter dem reduzierenden Zug der biologischen Oxydation wird der Anstieg ausgeglichen. Die zeitliche Größe dieses Vorgangs, also die Breite des Ausschlags, gibt einen Einblick in die Reduktionsintensität.

Abb. 6: Wirkung von 500, 200 u. 20 γ-Methylenblau, Atmung, Redoxpotential und Blutdruck. Katze, weiblich, Gewicht 2,2 kg, Narkose: Pernocton i.v.

Analog den Versuchen von *Clark* (5) ist natürlich die Zeit, in welcher die Ausgangspotentiale wieder erreicht werden, auch von der Höhe des Normalpotentials der injizierten Redoxsysteme abhängig. Je positiver gegenüber dem Blut die Systeme sind, um so spitzer wird der Ausschlag.

Da sämtliche pharmakologischen Reaktionen mit den biochemischen Vorgängen des Stoffwechsels verknüpft sein müssen, so sollte man hierüber durch die Messung des Rp Anhaltspunkte gewinnen können. Wir haben uns bisher auf die Untersuchung einiger weniger Stoffe beschränken müssen und wollen hier nur auf ein Pharmakon eingehen, und zwar das Dimethylcysteamin. Das Dimethylcysteamin hat als Strahlenschutzmittel in letzter Zeit neben dem Cysteamin besonderes Interesse gefunden (12). Im pharmakologischen Versuch zeigt der Körper meist eine starke Blutdrucksteigerung, ähnlich wie Adrenalin. Die Höhe des Ausschlags wechselt je nach der Reaktionslage des Tieres zwischen rein depressorischen, biphasischen und rein pressorischen Ausschlägen. Ohne hier auf die Besonderheiten im Redoxverhalten der SH-Systeme näher eingehen zu wollen, sei nur erwähnt, daß das Potential der Thiolverbindungen nicht vom Verhältnis [Red]/[Ox], sondern ausschließlich von der Konzentration der reduzierten Stufe bestimmt wird (*Michaelis* [4], *Hewitt* [1]). Die meßbaren Potentiale müssen im Sinne der erwähnten Grenzpotentiale aufgefaßt werden. Sie sind etwa mit einer Genauigkeit von ± 30 mV reproduzierbar. In vitro lassen sich infolge dieser Besonderheiten allein durch Veränderungen der Konzentration Lösungen mit verschiedenen negativen Potentialen herstellen. Die Blutdruckwirkung des Dimethylcysteamins kann nun bei gleichbleibender Dosis charakteristisch verändert werden, wenn man die Konzentration, d. h. das Rp der Injektionslösung variiert.

Abb. 7 zeigt zwei Injektionen von je 10 mg Dimethylcysteamin. Bei 2 betrug die Konzentration 50 mg/ccm, bei 1 dagegen 10 mg/ccm. Die bei pH 7 gemessenen Grenzpotentiale waren —460 mV, resp. —344 mV (gegen Kalomel).

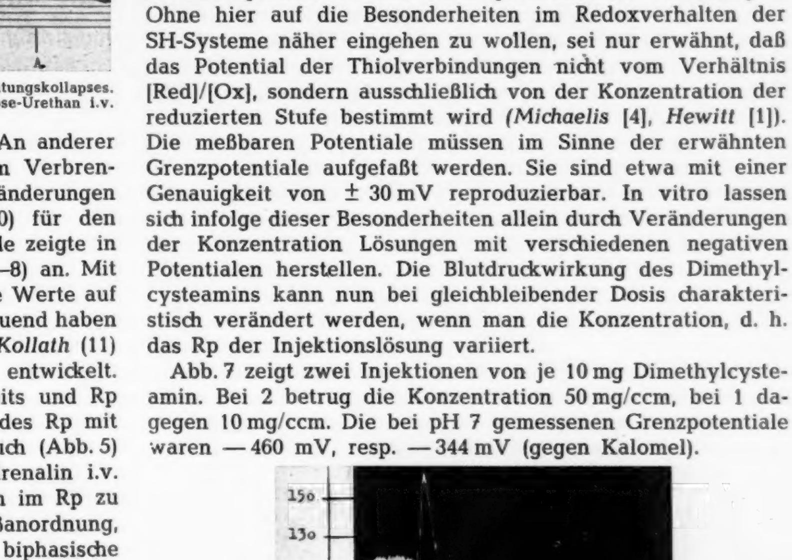


Abb. 7: Wirkungsumkehr von 10 mg Dimethylcysteamin durch Änderung der Konzentration bzw. des Redoxpotentials. Katze, männlich, Gewicht 2,2 kg. Narkose: Pernocton i.p.

Es läßt sich also, wenn auch dieser Effekt nicht immer so kraß in Erscheinung tritt, allein durch Veränderung des Rp bzw. der Konzentration eine völlige Wirkungsumkehr erzielen. Es ist bekannt, daß die Konzentration eines Pharmakons die Wirkung maßgebend beeinflussen kann. Daß bei redoxaktiven Systemen die Lage des Potentials sich parallel verschiebt, ist nicht überraschend, könnte aber wesentlich zur Erklärung des Wirkungswandels von Arzneimitteln (Arndt-Schulzsche Regel) beitragen[8]).

Auf Grund der vorgetragenen Experimente darf man wohl mit Sicherheit annehmen, daß die weiteren Untersuchungen des Rp als eines typischen Milieufaktors *(Bersin)* auch eine genauere Erfassung der für Klinik und Experiment so bedeutsamen vegetativen Reaktionslage ermöglichen wird.

---

[8]) Vielleicht bestehen in solchen Fällen Beziehungen zum Verhalten der SH-Systeme bzw. dem Mechanismus ihrer Potentialbildung an einer Pt-Elektrode.

Schrifttum: 1. Hewitt, L.: Oxidation-Reduction Potentials in Bacteriology and Biochemistry, E. a. S. Livingstone Ltd., Edingburgh (1950). — 2. Ehrlich, P.: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin (1885). — 3. Clark, W.: zit. n. Michaelis. — 4. Michaelis, L.: Oxydations-Reduktionspotentiale, Springer, Berlin (1933). — 5. Cannon, R., Cohen, B. u. Clark, W.: Supplement Nr. 55 to the Publ. Health Rep. (1926), zit. n. Michaelis. — 6. Bersin, Th.: Enzymologie, Akad. Verlagsanstalt Leipzig (1954). — 7. Rein, H.: Physiologie des Menschen, Springer, Berlin (1938). — 8. Ziegler, E.: In Vorbereitung. — 9. Ziegler, E.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 85. — 10. Erbring, H., Korting, G., Niedner, F. u. Wulf, W.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 1156 u. 77 (1952), S. 1076. — 11. Kollath, W.: Münch. med. Wschr., 94 (1952), S. 780. — 12. Langendorff, H., Koch, R. u. Hagen, U.: Strahlentherapie, 95 (1954), S. 238.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. P. Marquardt, Dr. med. E. Ziegler, Freiburg i. Br., Hugstetter Str. 55.

DK 612.23

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. *L. Heilmeyer*)

Therapeutische Möglichkeiten bei hämorrhagischen Diathesen

(Unter besonderer Berücksichtigung der Blutgerinnungsstörungen)

von M.-H. HÖRDER

Zusammenfassung: Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit, wobei neben bewährten allgemeinen therapeutischen Maßnahmen die Problematik neuerer Behandlungsweisen erörtert wird. Bei den Zuständen, die mit Veränderungen des Prothrombinkomplexes (Prothrombin, Faktor VII, Faktor V) einhergehen, werden die therapeutischen Möglichkeiten an Hand einzelner Krankheitsbilder besprochen. Es wird auf die Wirkungsweise von Vitamin K auch im Rahmen der Antikoagulantientherapie eingegangen. — Bei den hämophilen Zuständen besteht die Notwendigkeit zur Differenzierung der verschiedenen Hämophilietypen, da sich hiernach die Auswahl der einzelnen Behandlungsmaßnahmen richtet. Diese ist vor allem bei generalisierten Blutungen notwendig, bei denen eine Substitutionstherapie erfolgen muß. Sonst sind besonders die lokalen Blutstillungsmaßnahmen (z. B. bei Zahnextraktionen) zu beachten. Bei der Behandlung verschiedener Formen thrombopenischer Zustände wird auf die teilweise bestehenden erheblichen Schwierigkeiten hingewiesen. Mit den Nebennierenrindenhormonen hat man die Möglichkeit, akute Zustände zu überbrücken. — Die therapeutischen Maßnahmen bei vaskulären hämorrhagischen Diathesen werden kurz besprochen, und es wird darauf hingewiesen, daß bei den meisten Blutgerinnungsstörungen zusätzliche Veränderungen der Blutgefäße die Blutungsneigung unterstützen können.

Summary: The author gives a general survey on therapeutic possibilities in haemorrhagic diatheses. General therapeutic measures as well as the problem of advancements in therapy are discussed. For those conditions which are associated with alterations of the prothrombin-complex (prothrombin factor VII, factor V), therapeutic possibilities are described on the basis of individual clinical pictures. The mode of action of vit. K is referred to within the framework of therapy by anticoagulants.—In haemophilic conditions it is necessary to differentiate between the different types of haemophilia, as the selection of the individual therapeutic measures depends on this. This is chiefly necessary in cases of generalized haemorrhages, in which a substitutional therapy must be performed. Of particular importance are the local measures for arresting bleeding (e.g. in the extraction of teeth). Attention is drawn to the considerable difficulties, which still exist in the therapy of various kinds of thrombopenic conditions. The administration of adrenal cortex hormones makes it possible to overcome acute conditions.—The therapeutic measures in vascular haemorrhagical diatheses are briefly discussed, and it is pointed out that in most disturbances of blood coagulation additional alternations of the blood-vessels may support the tendency to haemorrhages.

Résumé: Il s'agit d'un travail récapitulatif, où sont discutés, à côté des mesures thérapeutiques générales éprouvées, les problèmes des modes de traitement récents. Dans les états concomitants de modifications du complexe de la prothrombine (prothrombine, facteur VII, facteur V), l'auteur discute les possibilités thérapeutiques à l'aide de différents tableaux cliniques. Ses considérations portent aussi sur le mode d'action de la vitamine K dans le cadre de la thérapeutique anticoagulante. — Dans les états hémophiliques, la différenciation des divers types d'hémophilie est indispensable, étant donné que le choix des mesures thérapeutiques en dépend. Ceci est avant tout nécessaire dans les hémorragies généralisées, où il y a lieu d'instituer une thérapeutique substitutive. Par ailleurs, il convient de tenir compte surtout des mesures hémostatiques locales (par ex. dans les avulsions de dents). Dans le traitement des différentes formes des états thrombopéniques, l'auteur insiste sur les difficultés, en partie considérables, que l'on rencontre. Les hormones cortico-surrénaliennes permettent de surmonter les états aigus. — L'auteur discute brièvement les mesures thérapeutiques dans les diathèses hémorragiques vasculaires et insiste sur le fait que, dans la plupart des troubles de la coagulation sanguine, des altérations additionnelles des vaisseaux sanguins peuvent soutenir le tendance hémorragique.

Die neueren Ergebnisse der gerinnungsphysiologischen Forschungen haben zu Erkenntnissen der Blutgerinnungsstörungen geführt, die uns Ansätze einer spezifischen Behandlungsweise dadurch bedingter Erkrankungen erlaubt (Übersichten 1, 2, 3, 4). Wenn auch in vielen klinischen Fällen die Zusammenhänge zunächst noch undurchsichtig erscheinen, so sollte doch durch gezielte Diagnostik eine möglichst weitgehende Klärung des Einzelfalles betrieben werden. In jeder Hinsicht ist ein solches Vorgehen — selbst in Erkenntnis unserer zur Zeit noch sehr beschränkten therapeutischen Möglichkeiten — einer kritiklosen Polypragmasie vorzuziehen. Die Diagnostik ist nun keinesfalls so schwierig, wie es zunächst den Anschein hat. Es ist allein klinisch möglich, eine grobe **Einteilung nach dem Blutungstyp** vorzunehmen. Wenn größere Hauthämatome, Gelenkblutungen oder Nachblutungen nach Verletzungen (Zahnextraktion!) auftreten, so muß in erster Linie an eine Blutgerinnungsstörung gedacht werden, welche durch Mangel eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren des Blutplasmas bedingt ist. Dabei kommen aber auch Hämaturien oder Nasenbluten vor. Petechien weisen auf thrombozytäre oder vaskuläre Störungen hin. Selbstverständlich gibt es — wie immer in der Medizin — Übergänge und Kombinationen, so daß eine endgültige Klärung erst durch Laboratoriumsuntersuchungen möglich ist. Diese sollten in jedem Falle von hämorrhagischer Diathese durchgeführt werden.

An allgemeinen **therapeutischen Maßnahmen** stehen uns die Frischblut- oder Plasmatransfusionen zur Verfügung und zur lokalen Blutstillung die Thrombinpräparate. Um die speziellen Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen, wollen wir — soweit dies möglich ist — einer pathogenetischen Einteilung folgen.

Die durch Vitamin-K-Mangel bedingte Verminderung des Prothrombinkomplexes (Prothrombin, Faktor VII) kann verschiedene Ursachen haben.

Es ist bekannt, daß es nach längerem, auch nur partiellem Gallengangsverschluß (5) zu einer verstärkten Blutungsneigung kommen kann. Die Chirurgen fürchteten früher diese **cholämischen Blutungen** sehr. Es ist möglich, daß solche Patienten wegen einer hämorrhagischen Diathese eingewiesen werden. Bei einem von uns beobachteten Fall erfolgte die Einweisung wegen schwerster Blutung nach Zahnextraktionen. Bei den gerinnungsphysiologischen Untersuchungen zeigte sich die Gerinnungszeit auf das doppelte verlängert, der Quickwert lag bei 1%, während kein Prothrombin und Faktor VII mehr nachweisbar waren. Außerdem fand sich noch ein Mangel an Faktor IX (Christmas-Faktor), was sonst nur

bei der hereditären Hämophilie B (Christmas-Diathese) der Fall ist. Auf parenterale Verabreichung von Vitamin K_1 kam es innerhalb von 24 Stunden zu einer weitgehenden Normalisierung der Gerinnungsverhältnisse. Als Ursache fanden sich später mehrere Choledochussteine, welche nach der Vitamin-K-Behandlung ohne weitere Komplikationen operativ entfernt werden konnten.

Ähnliche Veränderungen des Prothrombinkomplexes kommen infolge von **Störungen der Fettresorption** vor, wie wir es bei einem Fall von Sprue beobachten konnten. Der Vitamin-K-Mangel konnte rasch durch parenteral verabreichtes Vitamin K_1 (20 mg Konakion i.m.) ausgeglichen werden.

Die bei schweren **Leberzellschädigungen** (6, 7) auftretenden Defekte der Plasmagerinnungsfaktoren sind in der Regel nicht durch Vitamin K_1 zu normalisieren, was unter anderem auch diagnostische Hinweise gibt.

Durch die in den letzten Jahren in der Behandlung und Prophylaxe von Thrombosen weitverbreitete **Antikoagulantientherapie** (8, 9, 10, 11, 12) mit Dicumarinpräparaten (Marcumar, Tromexan, Phenylintandion) wird öfters infolge von Überdosierung über leichtere, aber auch schwerere Blutungszwischenfälle berichtet (13, 14). Durch das natürliche Vitamin K_1 (z. B. Konakion) ist es nun nach Ablauf von Stunden möglich, die Blutungsgefahr zu beseitigen (15, 16, 17). Eine Sofortwirkung ist hiermit nicht zu erreichen, sondern man muß dann Frischblut- oder Plasmatransfusionen oder auch das Präparat ACC 76 der Behring-Werke (18), welches Faktor VII und aktivierten Faktor V enthält, geben.

Bei den seltenen **kongenitalen Mangelzuständen an Prothrombin, Faktor VII und Faktor V,** die ebenfalls mit einer unterschiedlich starken hämorrhagischen Diathese vergesellschaftet sein können, ist Vitamin K unwirksam. Auch hier sind bei akuten Blutungen Frischblut- oder Plasmatransfusionen indiziert. Bei einem kongenitalen Faktor-V-Mangelzustand (19) mit starker Hämaturie beobachteten wir nach Injektion von ACC 76 innerhalb von 12 Stunden ein Sistieren der Nierenblutung, obwohl gerinnungsphysiologisch keine Veränderungen eingetreten waren. Es muß dabei an einen unspezifischen Blutstillungseffekt des Präparates gedacht werden. *Koch* und Mitarb. (20) beobachteten einen ähnlichen günstigen Blutstillungseffekt mit ACC 76 bei einem Fall von kongenitalem Faktor-VII-Mangel.

Den Wirkungsmechanismus von Vitamin K (21) stellt man sich so vor, daß dieses Vitamin vorwiegend für die Prothrombinsynthese in der Leber notwendig ist. Die Präparate der Cumarinreihe verdrängen bei ähnlicher chemischer Konstitution das Vitamin K von seinem Wirkungsort, ohne seine Funktion ersetzen zu können. Dadurch kommt es infolge eines Vitamin-K-Mangelzustandes zu einer Hypoprothrombinämie bzw. zu einer Faktor-VII-Erniedrigung.

Im Rahmen der Antikoagulantientherapie mit Heparinpräparaten kann es ebenfalls in seltenen Fällen zu Blutungen kommen (22). Hierbei ist P r o t a m i n s u l f a t (23) das wichtigste Antidot (Protamin „Roche“ 1%, gegebenenfalls in Abständen von 15 Minuten i.v. ein- oder mehrmals wiederholen). Protaminsulfat geht mit Heparin eine chemische Bindung ein, wodurch eine Neutralisation der Heparinwirkung eintritt. Die intravenöse Protaminsulfatverabreichung kann mit dem intramuskulären Depotpräparat (Protamin „Roche“ 5% i.m.) kombiniert werden.

Die unter der Bezeichnung **Hämophilie** (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32) zusammengefaßten Blutgerinnungsstörungen sind nicht durch den Mangel eines einzelnen Gerinnungsfaktors bedingt. Durch Laboratoriumsuntersuchungen (Thrombokinasebildungstest) können die Differenzierungen durchgeführt werden. Die allgemeinen therapeutischen Maßnahmen richten sich dann nach dem Hämophilietyp. Am häufigsten kommen die Hämophilie A (Mangel an Faktor VIII, antihämophiles Globulin) und die Hämophilie B (Mangel an Faktor IX, Christmas-Faktor) vor.

Es ist heute noch nicht möglich, den Gerinnungsdefekt bei der Bluterkrankheit generell zu beheben. Je nach Schwere des Gerinnungsdefektes erreicht man durch substituierende therapeutische Maßnahmen oftmals nicht eine vollständige Normalisierung der Blutgerinnung, weshalb der hämostyptische Effekt ungenügend sein kann. Der größte Teil der Wirksamkeit ist schon nach 8—12 Stunden abgeklungen. Außerdem besteht z. B. durch häufige, kritiklos angewendete Bluttransfusion die Gefahr der Bildung von Antikörpern gegen das antihämophile Globulin (Hemmkörperhämophilie [32, 33, 34]). Man wird also alle substituierenden Behandlungsmaßnahmen auf akute Notfälle generalisierter Blutungen beschränken. In solchen Fällen ist immer noch die Transfusion von frisch entnommenem Spenderblut ein gutes Blutstillungsmittel, besonders dann, wenn keine Differenzierung des Blutertyps möglich war.

Für die Hämophilie A sind durch die Erforschung des A n t i h ä m o p h i l e n G l o b u l i n s (AHG) neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet worden. Die Wirkung der kommerziellen AHG-Präparate sind der Blut- oder Plasmatransfusion jedoch meist nicht überlegen. Trotzdem hat man hiermit die Möglichkeit einer Substitutionstherapie auch dann zur Hand, wenn eine Transfusion nicht durchzuführen ist. In letzter Zeit sahen wir recht gute Ergebnisse durch die Verabreichung der frischpräparierten Cohn'schen Fraktion I (35, 36). Diese enthält neben dem Hauptbestandteil Fibrinogen auch noch das Antihämophile Globulin. Das von *Strässle* (37) angegebene Präparationsverfahren ist relativ einfach, und Zwischenfälle konnten wir bei bisher fünfmaliger Anwendung nicht beobachten. Bei der Kontrolle der Gerinnungswerte sahen wir bei jeweiliger Verabreichung von etwa 2 g eine Normalisierung der Gerinnungszeit, des Prothrombinverbrauchstestes und einen Anstieg des AHG auf 70—90% der Norm. Verständlicherweise klang jedoch auch hier die AHG-Aktivität innerhalb von 24 Stunden wieder ab. Es war jedoch in einem Falle möglich, einen schweren akuten Schub bei einer Hämophilie A, wobei die Hb-Werte auf 6% absanken, zu überbrücken. Als sichtbares Zeichen kam hierbei die Makrohämaturie innerhalb von 12 Stunden zum Stehen, nachdem mehrere Frischbluttransfusionen und die Verabreichung eines kommerziellen AHG-Präparates keinen Erfolg gebracht haben.

Die bei Fibrinogenmangelzuständen (38, 39) wirksamen getrockneten H u m a n f i b r i n o g e n p r ä p a r a t e haben anscheinend eine zu geringe AHG-Aktivität, als daß sie bei der Therapie der Hämophilie A Verwendung finden könnten.

Bei der Hämophilie B kann neben der T r a n s f u s i o n auch von konserviertem Blut Serum gegeben werden. In ihm ist der „Christmas-Faktor“ in aktiver Form enthalten, während das Antihämophile Globulin fehlt . Auch das Präparat ACC 76 enthält Faktor IX.

Da nach wie vor keine therapeutischen Möglichkeiten bestehen, den Gerinnungsdefekt nachhaltend zu bessern oder vollständig zu normalisieren, kommt der l o k a l e n B l u t s t i l l u n g eine große Bedeutung zu. Dies gilt ganz besonders für die immer wieder notwendigen Zahnextraktionen bei Blutern. Die Blutungen können hierbei mit Thrombin (Topostasin, Candur) unter gleichzeitiger Applikation eines Druckverbandes, der das Wegspülen des Thrombins verhindert, erfolgreich behandelt werden (*Koller* [2]). Bei günstig gelegenen Zähnen kommt auch die unblutige Extraktion nach *Reber* (40) in Frage.

Da die Bluterkrankheiten schubweise trotz unverändertem Gerinnungsdefekt verlaufen, kommt den G e f ä ß f a k t o r e n eine zusätzliche Bedeutung zu. Deshalb sollte man wenigstens versuchsweise zusätzliche Vitamin C und P sowie Adrenalinderivate oder Rutinpräparate geben in der Hoffnung, eine Gefäßdichtung zu erreichen.

Die Behandlung der verschiedenen **Formen thrombopenischer Zustände** bereitet teilweise erhebliche Schwierigkeiten. Wir beobachteten in der letzten Zeit 30 Fälle von Thrombopenie mit verschiedener Genese, wovon wir 17 (davon 10 chronische Thrombopenien, 3 Immunothrombopenien) hinsichtlich der Beurteilung des therapeutischen Erfolges auswerten konnten. Die Ergebnisse gehen im wesentlichen mit

denen anderer Autoren parallel (*Jürgens* [41], *Schoen* [42], *Miescher* [43] u. a. [44, 45]).

Die akuten Immunothrombopenien heilen meist aus, nachdem das exogene Allergen weggelassen wird. Dies gilt besonders bei den durch Arzneimittel bedingten Thrombopenien (46).

Es ist jedoch unbedingt notwendig, gleichzeitig in relativ hoher Dosierung Cortison (bis zu 200 mg), bzw. Prednison (30—40 mg) oder auch ACTH (20—40 Einh.) zu geben, zumal das Allergen nicht immer sofort festgestellt werden kann.

Mit diesen Hormonen erzielt man eine Hemmung der Antigen-Antikörper-Reaktion und ebenfalls eine stimulierende Wirkung auf das Knochenmark. Außerdem besitzt Cortison einen kapillardichtenden Effekt, so daß innerhalb kürzester Zeit die Blutungsneigung abnimmt. Aus diesem Grund ist auch die Behandlung akuter Thrombopenieblutungen im Gefolge von Leukämien usw. mit hohen Cortisondosen indiziert und erfolgversprechend.

Bei den chronischen sog. essentiellen Formen der Thrompopenie ist der Behandlungserfolg mit Cortison, Prednison oder ACTH nicht so überzeugend. Ein akuter, mit schweren Blutungen einhergehender Schub kann jedoch unterbrochen werden. In einigen Fällen kommt es auch zu einer vorübergehenden Besserung der Blutungswerte. Manchmal gelingt es, die Thrombozytenwerte so weit zu steigern, daß eine Milzexstirpation im Intervall möglich wird.

Die Indikation zur Splenektomie ist in den meisten Fällen eine relative, d. h. es bedarf eines genauen Abwägens durch einen hämatologisch geschulten Internisten, wann die Splenektomie wirklich indiziert ist, oder ob andere therapeutische Maßnahmen in Betracht kommen (*Moeschlin* [47]). Bei nichtvergrößerten Milzen muß man hinsichtlich der Erfolgsbeurteilung sehr zurückhaltend sein. Um Komplikationen während der Operation zu verhüten, haben wir in letzter Zeit Humanfibrinogen (48) und nach Beendigung des Eingriffes ein Thrombozytenkonzentrat (36) gegeben. Nebenerscheinungen und schwere Blutungen kamen bei diesem Vorgehen nicht vor. Eine endgültige Beurteilung dieser Maßnahmen ist jedoch wegen der geringen Fallzahl nicht möglich.

Bei den meisten Blutgerinnungsstörungen gibt es zusätzlich **Veränderungen an den Blutgefäßen,** welche die Blutungsneigung unterstützen (*Klima* [49]). Am besten bekannt sind die Zusammenhänge bei den thrombozytären Störungen. *Ackroyd* kommt z. B. bei dem Mechanismus der Sedormid-Purpura zu der Ansicht, daß Antikörper, welche auf die Plättchen gerichtet sind, auch das Gefäßendothel schädigen können. Bei diesen medikamentös bedingten Purpuraformen erkennt man somit den zweifachen Angriffspunkt, kapillartoxische Faktoren treten aber auch bei akuten Infektionskrankheiten auf, bei denen es dann zu einer Purpura kommen kann. Es bestehen ebenfalls Beziehungen zwischen Hyper- und Makroglobulinämien und der Kapillardurchlässigkeit (Purpura hyperglobulinaemica von *Waldenström).* So könnte man noch eine ganze Anzahl von Zusammenhängen aufführen, was jedoch in diesem Rahmen zu weit führen würde. Das Krankheitsbild des Skorbuts, welches als klassisches Beispiel einer vaskulären hämorrhagischen Diathese aufgeführt wird, sieht man in Deutschland heute selten, seitdem man erkannt hat, daß es durch einen Vitamin-C-Mangel hervorgerufen wird. Die Schönlein-Henoch'sche Purpura gehört in den hyperergischen-rheumatischen Formenkreis. Ihre Behandlung wird dementsprechend sein, wobei man vorübergehend günstige Wirkungen mit Cortison oder ACTH erzielen kann.

Ganz allgemein läßt sich hervorheben, daß sich die Therapie der gefäßbedingten hämorrhagischen Diathesen nach dem jeweiligen Zustand der Gefäße richten muß (*Klima*). Bei Kapillarblutungen ohne Gefäßwandveränderungen haben adrenalinartige Stoffe (Stryphnon, Adrenoxyl usw. einen hämostyptischen Effekt; außerdem können Vitamin C und P sowie Rutin, Hesperidin- und Citrinabkömmlinge versucht werden. Bei den vorwiegend allergisch bedingten, mit entzündlichen Erscheinungen der Gefäßwand einhergehenden Veränderungen kann neben der Behandlung des Grundleidens (Herdsanierung!) ACTH und Cortison einen kapillardichtenden Effekt haben.

Schrifttum: 1. Bock, H. E., Gross, R.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1377. — 2. Koller, F.: Hämorrhag. Diathesen Internat. Symposion, Wien (1955), S. 89—105. — 3. Achenbach, W.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), S. 790. — 4. Schulten: Therap.-Woche, Karlsruhe, 4 (1953), S. 22. — 5. Marx, R.: Med. Mschr., 9 (1955), S. 371. — 6. Jürgen, R.: Arch. exper. Path. Pharmak., 222 (1954), S. 107. — 7. Lasch, H. G., Hartert, H., Schimpf, Kl., Sessner H. H.: Dtsch. Arch. Klin. Med., 203 (1956), S. 52. — 8. Owren, P. H.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 822. — 9. Marx, R.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 443. — 10. Hartert, H.: Klin. Wschr., 31 (1953), S. 852. — 11. Koller, F.: Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), S. 476. — 12. Gross, R.: Ärztl. Wschr., 9 (1954), S. 354. — 13. Käser, H.: Praxis, 45 (1956), S. 531. — 14. Jörgensen, G.: Ärztl. Wschr., 10 (1935), S. 365. — 15. Thies, H. H.: Medizinische, 40 (1955), S. 1. — 16. Kappeler, R., Koller, F.: Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), S. 62. — 17. Koller, F., Flückiger, P., Loeliger, A.: Helv. Med. Acta, 19 (1952), S. 411. — 18. Marx, R., Schultze, H. E.: Verhandl. Dtsch. Gesellschaft Inn. Med., 59. Kongreß (1953). — 19. Hörder, M.-H.: Acta haemat., 13 (1955), S. 235. — 20. Koch, Fr., Schultze, H. E., Schwick, G., Beller, F. K.: Zschr. Kinderhk., 76 (1955), S. 208. — 21. Henning, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1511. — 22. Merz, W. R.: Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), S. 110. — 23. Marbet, R., Studer, A., Winterstein, A.: Thrombose u. Embolie, I. Internat. Tagung, Basel (1954), S. 362. — 24. Aggeler, P., Sidney, G. W., Spaet, T. H.: Blood, 9 (1954), S. 246—253. — 25. Brinkhouse, K. M., Graham, J. B.: Blood, 9 (1954), S. 254—257. — 26. MacFarlane, R. G.: Blood, 9 (1954), S. 258—264. — 27. Quick, A. J.: Blood, 9 (1954), S. 265—272. — 28. Stephanini, M.: Blood, 9 (1954), S. 273—280. — 29. Tocantins, L. M.: Blood, 9 (1954), S. 281—285. — 30. Koller, F.: Blood, 9 (1954), S. 286—290. — 31. Pavlowski, A.: Blood, 9 (1954), S. 291—293. — 32. Elster, K., Lasch, H. P., Linke, A.: Dtsch. Arch. Klin. Med., 201 (1954), S. 524. — 33. Deutsch, E.: Die Hemmkörperhämophilie, Springer, Wien (1950). — 34. Windorfer, A., Schultze, H. E., Schwick, G.: Blut, 2 (1956), S. 127. — 35. Egli, A., Kesseler, K.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 875. — 36. Sokal, G.: Comunication au Congrés, Francaise de Therapeutic, Paris (1956) (im Druck). — 37. Strässle, R., Winterstein, A.: Blut, 2 (1956), S. 42. — 38. Hardistiy, K. M., Pinniger, J. L.: Brit. J. Haematol., 2 (1956), S. 139. — 39. Held, E.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 241. — 40. Reber, P.: Schweiz. Zschr. Zahnhk., 52 (1942). — 41. Jürgens, R.: Hämorrhag. Diathesen, Internat. Symposion, Wien (1955), S. 4—22. — 42. Schoen, R.: Hämorrhag. Diathesen, Internat. Symposion, Wien (1955), S. 23—32. — 43. Miescher, P.: Hämorrhag. Diathesen, Internat. Symposion, Wien (1955), S. 37 bis 48. — 44. Weinreich, J.: Folia haemat., Neue Folge, 1 (1956), S. 1—15. — 45. Beickert, A., Klupsch, E.: Zschr. Inn. Med., 10 (1955), S. 856. — 46. Ackroyd, J. F.: Brit. Med. Bull., 11 (1955), S. 28. — 47. Moeschlin, S.: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., 12 (1956), S. 226. — 48. Casal, P., Graafland, R., Izarn, P., Mathieu, M., Paleirac, G., Fischer, J.: Acta haemat., 15 (1956), S. 337. — 49. Klima, R.: Hämorrhag. Diathesen, Internat. Symposion, Wien (1955), S. 132.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. M.-H. Hörder, Med. Univ.-Klinik, Freiburg i. Br., Hugstetterstr. 55.

DK 616.155.2-085

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Halle a. d. S. (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Cobet*)

Läßt sich die glomeruläre Filtration mit Klärwert-Substanzen bestimmen?

von K.-A. WINTER, T. KNAUTH und K.-H. GEBHARDT

Zusammenfassung: Bei Herz- und Nierengesunden ließ sich die Angabe von *E.* und *J. Frey* bestätigen, daß der Harn nach Theophyllin dem glomerulären Filtrat ähnlich

Summary: E. and J. Frey stated that after administration of theophyllin the urine resembles the glomerular filtrate. This statement was confirmed according to observa-

Résumé: Chez des sujets sains du cœur et des reins, la déclaration de *E.* et de *J. Frey,* que l'urine s'assimile après l'administration de théophylline au filtrat glomérulaire, s'est

wird. Kranke mit chronischer Glomerulonephritis, mit intrainfektiöser Nephritis und Kaninchen mit einer Masuginephritis geben nach Theophyllin nicht nur Wasser, Natrium und Chlor, sondern auch Eiweiß und vor allem Erythrozyten in sehr viel größeren Mengen ab, d. h., alle physiologischen und pathologischen Hauptbestandteile des Glomerulusfiltrats. Als Ursache dieser Ausscheidungssteigerung wird eine entsprechende Vermehrung der glomerulären Filtration angenommen, besonders deshalb, weil die Steigerung der Hämaturie wohl kaum auf Veränderungen in den Tubuli zurückgeführt werden kann. — Das im glomerulären Filtrat kaum vorhandene Kreatinin unterliegt bei der Ausscheidung offensichtlich anderen Abgabemechanismen, die wir nach dem Vorhergehenden als tubulär deuten. Seine Clearance kann daher kein Maß für die Filtration sein.

tions on persons with normal healthy hearts and kidneys. Patients with chronic glomerulo-nephritis and rabbits with Masugi-nephritis excrete after administration of theophyllin not only water, sodium, and chlorine, but also albumin, and above all erythrocytes in much greater quantities, i.e. all physiological and pathological main constituents of the glomerular filtrate. As cause of this increased excretion a corresponding increase of the glomerular filtration is assumed, in particular because the increase of haematuria can hardly be traced back to an alteration in the tubuli.—During excretion creatinin, which hardly exists in the glomerular filtrate, is apparently subject to other excretory mechanisms, which are considered as tubular, according to the above statements. Its clearance can therefore be no measure for the filtration.

confirmée. Des malades, atteints de glomérulo-néphrite chronique concomitante de néphrite intra-infectieuse et des lapins affectés d'une néphrite de Masugi, éliminent, après l'administration de théophylline, non seulement de l'eau, du sodium et du chlore, mais aussi de l'albumine et surtout des érythrocytes, c.-à-d. tous les constituants principaux physiologiques et pathologiques du filtrat glomérulaire, en quantités bien plus importantes. Comme cause de cette élimination excessive, on admet une augmentation de la filtration glomérulaire, notamment pour la simple raison, que le renforcement de l'hématurie ne peut guère être rapporté à des modifications dans les tubes urinaires. — La créatinine, guère présente dans le filtrat glomérulaire, dépend lors de l'élimination vraisemblablement d'autres mécanismes que nous interprétons, d'après ce qui vient d'être dit, comme tubulaires. Sa clearance ne peut donc pas être une mesure pour la filtration.

Seitdem *Wearn* und *Richards* bei Kaltblütern und *Walker* und *Bott* bei Warmblütern durch Punktion mit der Quarzkanüle Glomerulusharn gewinnen konnten, ist der lange Streit um den **Mechanismus der Harnbereitung** soweit geklärt, daß im Glomerulus eine physikalische Filtration des Plasmas stattfindet. Wollen wir nun die Größe dieser glomerulären Filtration messen, so kann dies nach der Theorie mit Klärwertbestimmungen geschehen, und zwar dann, wenn der untersuchte Stoff nur glomerulär filtriert, im Tubulusgebiet aber weder rückresorbiert noch sezerniert wird. Obwohl ein exakter Beweis noch aussteht, hat man gemäß einleuchtenden Analogieschlüssen *(W. Müller)* das Inulin beim Menschen für einen solchen Stoff gehalten *(H. W. Smith)*. Danach wird ein Fünftel des gesamten Nierenplasmastroms filtriert, rund 150 bis 180 l am Tage, die auch tubulär weitgehend wieder rückzuresorbieren sind, wenn ein Endharn von 1—2 l entstehen soll.

Diese riesigen Filtratmengen sind nicht gerade ökonomisch und erwecken naturgemäß Zweifel. *E. Frey* und *J. Frey* haben die stärksten Einwände gemacht, die unseres Erachtens nach noch nicht eindeutig widerlegt sind. Nach diesen Autoren werden nur 3—5 l an Primärharn filtriert. Außerdem sei ein stärkerer Wechsel in der Filtration möglich; denn durch osmotisch wirksame Substanzen, durch Xanthine und andere Stoffe sei eine erhebliche Filtrationssteigerung zu erzielen. Diese führe bis zur Überforderung der tubulären Rückresorptionsleistung und daher zum Auftreten einer **„Filtrationsdiurese"**, d. h. bis zum Erscheinen eines reichlichen, salzhaltigen, dem Glomerulusfiltrat ähnlichen Harns.

Wir haben uns nun die Frage vorgelegt, ob nicht mit Hilfe der pathologischen Harnbestandteile Rückschlüsse auf das in seiner Größe so verschieden beurteilte Filtrationsgeschehen möglich sind. Wir verfolgten dazu das quantitative Sediment in einer eigenen Modifikation *(K.-A. Winter* und *Th. Knauth)*, d. h., die quantitative Abgabe von Eiweiß und Erythrozyten im Tagesablauf und unter verschiedenen Versuchsbedingungen, auch unter der Einwirkung von Theophyllin. Die dabei erhobenen Befunde erscheinen uns recht beachtenswert, und es soll daher in dieser vorläufigen Mitteilung davon die Rede sein.

Methodisch bestimmten wir in jeder einzelnen, frei gelassenen Harnportion von Gesunden und Nierenkranken neben dem quantitativen Sediment das pH mit Stuphanpapier, das spezifische Gewicht mit dem Aräometer, die Harnmenge, die Sammeldauer, die Chloride nach *Mohr*, das Kreatinin nach *Lieb* und *Zacherl* mit dem Photometer nach *Pulfrich* und in einigen Fällen Natrium und Kalium flammenphotometrisch. Aus Harnmenge und Sammeldauer errechnete sich das Harnminutenvolumen, mit dem die Konzentrationen zur Feststellung der Ausscheidungsmengen zu multiplizieren waren.

Im Ablauf der mehrtägigen Beobachtungen führten wir nach einer unbeeinflußten Vorperiode zur Ermittlung der Durchschnittsausscheidung einen Wasser- und Durstversuch durch und gaben an einem anderen Tage intravenös 0,48 g des handelsüblichen Euphyllins oder 0,6 g eines uns von den *VEB Heyden* zur Verfügung gestellten und gut verträglichen Theophyllin-Versuchspräparates. Kaninchen, bei denen in üblicher Weise durch nephrotoxisches Entenserum eine Masuginephritis ausgelöst worden war, beobachteten wir in gleicher Weise und gaben hier eine Ampulle = 0,2 g des genannten Versuchspräparates subkutan.

Bei diesem Bestimmungsverfahren gibt das Kreatinin einen gewissen Anhalt für seinen, zur scheinbaren Filtratmessung benutzten Klärwert. Wir haben zwar keine absoluten Zahlenergebnisse, da der Blutspiegel wegen der bekannten Unsicherheit der Bestimmungsmethoden *(Hinsberg und Lang)* nicht gemessen wurde. Da aber das Blutkreatinin nach *Popper, Mandel* und *Mayer* im Tagesablauf gleichbleibt, lassen sich bei unverändertem P gemäß der Klärwert-Formel $Cl = \frac{U \times V}{P}$ Schwankungen in der Ausscheidungsmenge $U \times V$ als Klärwert-Schwankungen deuten.

Die Ergebnisse bei den normalen Harnbestandteilen bringt die Tabelle 1. Danach wurde bei 12 Herz- und Nierengesunden durch das Theophyllin die Wasser-, Natrium- und Chlorabgabe auf das Dreifache gegenüber dem unbeeinflußten Versuchsabschnitt gesteigert, das spezifische Harngewicht sank, und das pH wurde dem Neutralpunkt genähert, so daß also die Kennzeichen der „Filtrationsdiurese" nach *E. Frey* und *J. Frey* erfüllt waren. Die Kreatininausscheidung stieg demgegenüber nur wenig an, und wir deuten diesen geringen Anstieg lediglich als Folge der Harnflußzunahme, worauf wir anderen Orts noch eingehen werden.

Tab. 1: **Die durchschnittlichen Ausscheidungswerte bei 12 Herz- und Nierengesunden**

	Spez. Gew.	pH	Harnminutenvolumen in ml	Chlorid		Natrium		Kalium		Kreatinin	
				mg %	mg/min	mg %	mg/min	mg %	mg/min	mg %	mg/min
Unbeeinflußter Versuchsabschnitt	1022	5,7	0,9	660	5,4	380	2,9	240	1,7	144	1,1
Nach Theophyllin	1016	6,5	2,7	590	15,3	350	8,8	110	2,8	71	1,6

Für die eingangs skizzierte Fragestellung schien uns aber nicht so sehr das bekannte Verhalten der normalen, sondern das der pathologischen Harnbestandteile von wesentlicher Bedeutung. Die Abb. 1 gibt ein typisches Ergebnis bei einem Kranken mit chronischer Glomerulonephritis wieder und zeigt, daß die quantitative Proteinurie und noch mehr die Hämaturie um ein Vielfaches nach Theophyllin an-

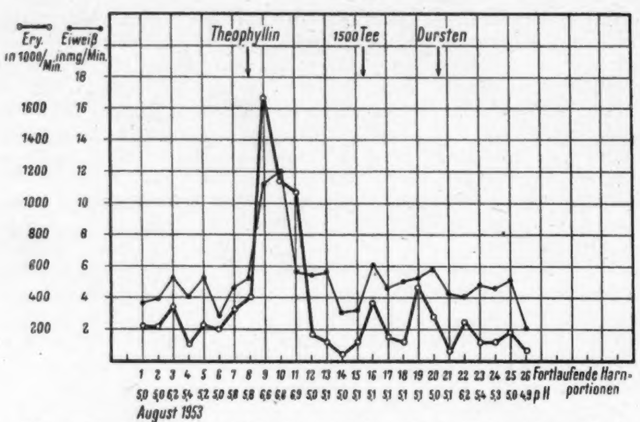


Abb. 1: Die quantitative Proteinurie und Hämaturie im Untersuchungsablauf

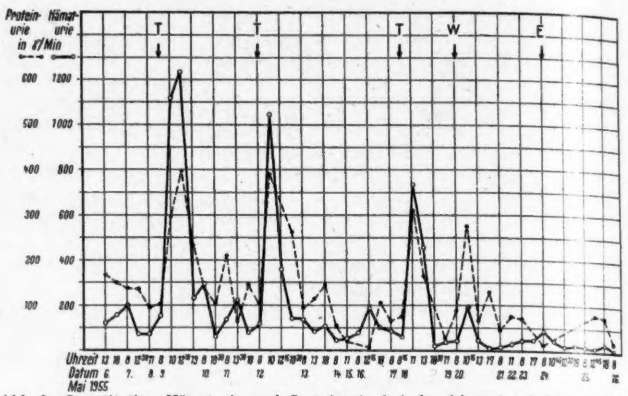


Abb. 2: Quantitative Hämaturie und Proteinurie bei der Masuginephritis (Mittelwerte von vier Tieren). T = Theophyllin W = Wasserstoß E = Esidron

stieg. Dasselbe Ergebnis kann man aus der Tabelle 2 entnehmen, die unsere Durchschnittszahlen bei 17 Kranken mit chronischer Glomerulonephritis verschiedener Verlaufsformen (latent, hypertonisch, nephrotisch) bringt. Auch bei Schrumpfnieren war der Effekt noch vorhanden, wenn auch bei zunehmender Entwicklung der Niereninsuffizienz immer geringer ausgeprägt (vgl. *K.-A. Winter* und *Thea Knauth*). Bei 6 Untersuchten mit intrainfektiöser Nephritis war die Hämaturie nach Theophyllin im Durchschnitt auf das Vierfache gesteigert. Endlich nahm auch die Hämaturie und Proteinurie bei den Kaninchen mit der Masuginephritis erheblich zu, wie aus der Abb. 2 hervorgeht.

Tab. 2: **Die durchschnittlichen Ausscheidungsmengen bei 17 Kranken mit chronischer Glomerulonephritis**

	Spez. Gewicht	pH	Harnminutenvolum. in ml	Chlorid mg/min	Kreatinin mg/min	Eiweiß mg/min	Erythrozyten in 1000/min
Unbeeinflußter Versuchsabschnitt	1023	5,4	0,9	3,8	1,2	2,1	75
Nach Theophyllin	1017	6,7	2,4	12,3	1,5	5,1	475

Die **Bedeutung unserer Befunde** gründet sich darauf, daß die genannten pathologischen Harnbestandteile bei der Glomerulonephritis glomerulär in den Harn gelangen. Von den Erythrozyten hat man das auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde schon immer angenommen, und wir sehen in dem qualitativen Blutkörperchenbild *(K.-A. Winter, Th. Knauth* und *K.-H. Gebhardt)* eine Stütze für die Entstehung aus dem glomerulären Entzündungsprozeß. Auch die Proteinurie entsteht nach neueren Erkenntnissen glomerulär, wie *Randerath* aus experimentellen Untersuchungen und andere Autoren auf Grund funktioneller Fakten (Abgabe von Bluteiweiß, vorwiegend Ausscheidung der niedrigmolekularen Fraktionen) geschlossen haben (siehe u. a. *Squire*).

Das Eiweiß und die Erythrozyten als pathologische Bestandteile des Primärfiltrats werden nun gemäß unseren Untersuchungen durch das Theophyllin ebenso im Endharn vermehrt wie die physiologischen Substanzen Wasser, Natrium und Chlor. Bei der Erklärung dieser gemeinsamen Ausscheidungssteigerung aller Hauptbestandteile des Primärharns liegt es nahe, nicht an tubuläre Mechanismen, sondern an eine glomeruläre Filtratsteigerung zu denken. Dabei erscheinen uns die Erythrozyten besonders wichtig, da sie kaum sekundärtubulären Einflüssen unterworfen sein dürften *(K.-A. Winter* und *Th. Knauth)*, wie es teilweise für das Eiweiß und für die chemischen Harnbestandteile zu gelten hat. — Das Kreatinin verhält sich gegenüber den genannten Harnbestandteilen anders, so daß wir für seine Ausscheidung tubuläre Mechanismen verantwortlich machen. In dieser Deutung unserer Befunde sehen wir uns bestärkt durch andere Forschungsergebnisse über die Abhängigkeit der Harnproduktion von physikalischen Faktoren, auf die wir anderen Orts noch ausführlicher eingehen werden.

Schrifttum: Wearn u. Richards: Amer. J. Physiol., 59 (1922), S. 499. — Walker u. Bott: Amer. J. Physiol., 134 (1941), S. 580. — Müller, W.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 718. — Smith, H. W.: The Kidney, New York (1951). — Frey, E. u. Frey, J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere, Springer, Berlin (1950). — Winter, K.-A. u. Knauth, Th.: in Druck. — Winter, K.-A., Knauth, Th. u. Gebhardt, K.-H.: in Druck. — Popper, Mandel u. Mayer: Biochem. Zschr., 291 (1937), S. 354. — Randerath, K.: in Becher, E. Nierenkrankheiten, Gustav Fischer, Jena (1947). — Squire, J.-R.: Brit. Med. J., 2 (1953), S. 1389. — Hinsberg u. Lang: Med. Chemie, Berlin-München (1951).

Anschr. d. Verff.: Dr. med. K.-A. Winter, Dr. med. Thea Knauth und Dr. med. K.-H. Gebhardt, Krankenhaus Altstadt, Med. Klinik, Magdeburg.

DK 616.611 : 612.463

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. med. *F. Hoff*)

Erkrankungen der Nebenniere (Schluß)

von F. HOFF

Im Anschluß an den Morbus Addison möchte ich kurz auf das Problem des **Status thymico-lymphaticus** eingehen. Sie wissen, daß man unter dieser Bezeichnung plötzliche Todesfälle bei Kindern zu erklären versuchte, bei denen eine große Thymusdrüse und Lymphozytenvermehrungen ohne sonstige ausreichende Todesursachen gefunden wurden. *Hammar* und andere hatten diese Erklärung verworfen und gesagt, bei Kindern, die plötzlich stürben, seien Thymus und Lymphdrüsen groß, weil die Kinder in gutem Allgemeinzustand gestorben seien, diese Organe verkleinerten sich erst bei längerem Siechtum, die Größe der lymphatischen Organe sei also nicht krankhaft. Damit schien der Begriff des Status

thymico-lymphaticus als Krankheit und als mögliche Todesursache endgültig abgeschafft zu sein. *Beitzke* hat das Problem wieder aufgegriffen und hat gesagt bzw. gezeigt, daß vielfach bei dem Status thymico-lymphaticus eine Nebennierenatrophie vorhanden ist. Hierdurch dürfte zu erklären sein, daß die Lymphozytenzahl hoch und der Thymus groß ist; und wenn eine Nebennierenatrophie da ist, dann liegt dieselbe Anfälligkeit mit mangelhafter Notfallsreaktion vor, von der ich gesprochen habe beim Addison, bei dem ja auch Gefahr besteht, daß wegen mangelhafter Nebennierenfunktion Kleinigkeiten plötzlich einen Todesfall herbeiführen. Der Status thymico-lymphaticus scheint also als Nebenniereninsuffizienz wieder eine klinische Auferstehung zu erleben.

In ähnlicher Weise sind auch die Komplikationen zu erklären, die bei Entfernung eines Nebennierentumors auftreten können, wenn die zweite Nebenniere atrophiert ist. Dann können plötzlich Todesfälle aus geringfügigen Anlässen oder Schocktod nach der Operation auftreten, da eine Nebennierenrindeninsuffizienz besteht wie beim Morbus Addison und wohl auch beim Status thymico-lymphaticus. Darauf kommen wir noch zurück.

Damit mag es zunächst genug sein mit der Nebennierenunterfunktion, und wir wollen nun über Nebennierenüberfunktion berichten und da zunächst an das Mark denken, an die interessanten Krankheitsbilder des **Phäochromozytoms,** bei dem zu viel Hormone ausgeschüttet werden, wie wir heute wissen, nicht nur Adrenalin, sondern auch besonders Arterenol. Es sind *Holtz* und *von Euler,* die uns besonders über das Arterenol aufgeklärt haben. Wir sind heute in der glücklichen Lage, in diesen Fällen die vermehrte Ausscheidung dieser Wirkstoffe im Laboratorium nachzuweisen. Man kann schon rein klinisch vermuten, welcher Wirkstoff mehr da ist: je mehr vegetative Symptome auftreten mit Leukozytose und Blutzuckeranstieg und manchmal mit Fieber, desto wahrscheinlicher steht das Adrenalin im Vordergrund, und je mehr eine Hypertonie als isoliertes Symptom auftritt, um so wahrscheinlicher ist Arterenol schuld. Damit habe ich bereits etwas Wichtiges gesagt: Hypertonie als maßgebliches Symptom. Die alte klinische Lehre lautet ja, daß diese Phäochromozytome durch die plötzliche Ausschüttung dieser Sympathikuswirkstoffe aus dem Nebennierenmark mit anfallsweiser Hypertonie und u. U. mit anfallsweiser Zuckerausscheidung einhergehen können. Und das ist auch richtig. Je genauer man das Krankheitsbild aber kennt, desto mehr überzeugt man sich, daß viel häufiger, freilich schwerer zu diagnostizieren, Dauerhypertonien und auch u. U. Dauerzuckerausscheidungen vorkommen. Ich habe mich manchmal beschämt davon überzeugt, daß ich die Diagnose nicht gestellt hatte, und zwar in folgendem Zusammenhang: Wir haben einige ganz schwere, erblich belastete Hypertonien, maligne Hypertonien, bei denen man sagte, sie gehen bald durch Apoplexie oder Herzinsuffizienz zugrunde, in der Weise behandeln lassen, daß wir die eine und vielleicht auch noch einen Teil der anderen Nebenniere entfernen ließen. Und dabei ist es mir ein paarmal passiert, daß die herausgenommene Nebenniere das Phäochromozytom enthielt, das ich nicht diagnostiziert hatte, und deswegen weiß ich, daß das gar nicht so ganz selten ist. Nun freilich, heute sind wir in der Lage, die Diagnose viel besser zu stellen mit der Hilfe des Laboratoriums und mit Hilfe der bekannten Methoden, um einen Anfall auszulösen, z. B. durch Histamineinspritzung oder durch den Coldpressortest, durch eine starke Abkühlung, wobei wir dann eine etwaige zusätzliche Blutdrucksteigerung durch Dibenamin oder Regitin wieder paralysieren. Wenn wir ein Phäochromozytom vermuten, versuchen wir es röntgenologisch durch Luftfüllung der Nierengegend tomographisch darzustellen, wir machen auch die transversale Tomographie nach *Gebauer* an unserer Klinik. Dann gelingt es uns nicht selten, diese Tumoren zu diagnostizieren.

Einiges über das Krankheitsbild sei kurz besprochen. Der Anfall, wenn es eine Anfallskrankheit ist, bedeutet allgemeine

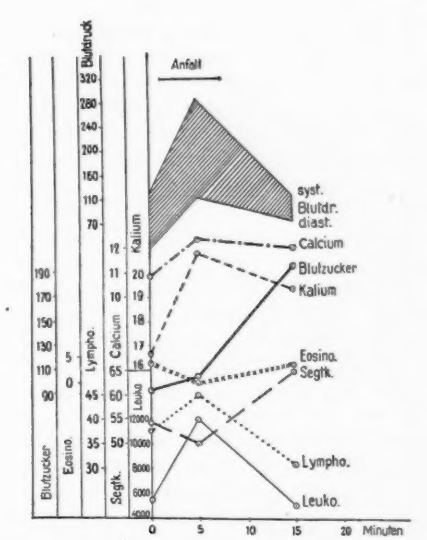


Abb. 4: Vegetatives Syndrom im Anfall bei Phäochromozytom

Ergotropie, allgemeine Sympathikotonie mit Blutdruck-, Blutzucker-, Leukozytenanstieg, mit Abfall der eosinophilen Zellen, wie Sie das in Abb. 4 sehen. Der Anfall selbst kann durchaus lebensgefährlich sein wegen der plötzlichen schweren Herzbelastung. Hier sehen Sie ein Phäochromozytom im Anfall (Abb. 5), Vorhofflattern mit totaler Irregularität, schwerstes klinisches Krankheitsbild, nach Überwindung des Anfalls oben das normale EKG. Wenn man in solchen Fällen die Diagnose stellt und den Tumor exstirpiert, kann man oft eine völlige sofortige Heilung einer sonst unerklärten Hypertonie, ungeklärter Herzanfälle, auch einer ungeklärten Zuckerausscheidung herbeiführen, leider jedoch nicht immer. Abb. 6 zeigt das histologische Bild eines Phäochromozytoms von einem unserer Fälle. Nicht selten verschwindet nach der Operation das ganze Krankheitsbild, tritt aber nach einigen Monaten erneut in Erscheinung. Dies kann daran liegen, daß dann auf der anderen Seite auch ein Phäochromozytom ist. Und das ist etwas, was ich besonders unterstreiche, da es wiederum dafür spricht, daß nicht nur eine lokale Ursache nur an der einen Nebenniere besteht. Ich lasse es mir noch gefallen, wenn mir der pathologische Anatom sagt: „Da in der Nebenniere, der Knoten, ist die Ursache." Wenn aber auf der anderen Seite auch ein Tumor ist, dann fragt man sich: weshalb das, welche übergeordneten Ursachen spielen dabei mit? Ich bin davon überzeugt, daß hier auch nervöse Steuerungen, vielleicht sogar vom Zwischenhirn aus, eine Rolle spielen. Denn wie wir gesehen haben, ist das Nebennierenmark (Abb. 2) an das Zwischenhirn angeschlossen. Wodurch kommen Anfälle beim Phäochromozytom zustande? Durch Aufregung, durch Ärger, durch körperliche Arbeit, durch künstlich erzwungene Blutdruckabfälle, z. B. infolge Histamin. Es gibt auch sonst noch eine ganze Reihe Argumente für die Abhängigkeit der Anfälle vom Zentralnervensystem, und gute Kenner dieser Krankheitsbilder haben immer wieder, wie *Raab* und *Smithwick,* darauf hingewiesen, daß Zwischenhirnstörungen dabei eine Rolle spielen. Viele dieser Kranken haben eigentümliche dienzephale Symptome, wie Polyphagie oder Polyurie oder Diabetes insipidus und manches andere mehr. Im Einzelfall ist die Frage offen: ist das die Folge der produzierten Arterenol-Adrenalin-Körper, oder ist eine Zwischenhirnstörung die Ursache der Störung der Nebennieren. Wenn man aber funktionskreismäßig denkt, weiß man, daß im Prinzip jedes Glied des Funktionskreises Anfang und Ende sein kann, und so ist diese Frage auch gar nicht endgültig zu entscheiden, wie die gegenseitigen Verbindungen hier zu deuten sind.

Nun kommen wir zu anderen Zuständen mit Überfunktion der Nebenniere und damit zu dem klassischen Bild der Nebennierenrinden-Überfunktion, zum **Morbus Cushing.** In dem Augenblick, wo ich das ausspreche, stutze

ich, denn *Cushing*, der große Neurologe und Neurochirurg, würde sich wundern, wenn wir das nach ihm benannte Krankheitsbild einfach mit Nebennierenüberfunktion gleichsetzen. *Cushing* hat ja bekanntlich dieses Krankheitsbild beschrieben als basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens, wobei er freilich wußte, daß dieses Adenom die Nebenniere aktiviert. In unseren deutschen Lehrbüchern sind wir meistens noch so konservativ und beschreiben den Morbus Cushing noch gerne unter den Hypophysenerkrankungen. Die Amerikaner sind abtrünnig geworden und beschreiben ihn meistens unter den Nebennierenerkrankungen. Ganz sicher wird der Kranke mit Morbus Cushing klinisch krank, weil die Hypophyse die Nebenniere zu der Abgabe der Hormone veranlaßt, und diese Nebennierenhormone machen die klinischen Symptome. Damit stehen wir aber wieder mitten im Problem des Funktionskreises. Es ist nun die Frage, gibt es einen Cushing von der Hypophyse aus? Zweifellos, das basophile Adenom. Kann das von klinischer und therapeutischer Bedeutung sein? Zweifellos, es gibt gar nicht wenige Fälle, wo z. B. eine Bestrahlung der Hypophyse das ganze Krankheitsbild des Cushing beseitigt oder zeitweilig beseitigt. Gibt es auch einen Nebennieren-Cushing? Auch das gibt es, da braucht man an der Hypophyse nichts zu finden. Ist auch das von klinischer Bedeutung? Sicher, denn wenn ich einen Nebennierentumor als Ursache des Cushing finde und beseitige diesen Tumor, dann beseitige ich die gesamte Symptomatologie des Cushing. Daß wirklich das ACTH der Hypophyse und ebenfalls das Nebennierenhormon das Cushingsche Krankheitsbild herbeiführen können, alle beide, zeigt ja auch das ungewollte und manchmal etwas unbedachte Experiment der allzu starken Behandlung mit derartigen Wirkstoffen beim Menschen. Denn man kann sowohl durch ACTH-Behandlung beim Menschen wie auch durch Cortisonbehandlung in wirklich erschreckLicher Weise, wie auch ich gelegentlich gesehen habe, das Vollbild des Cushing mit Mondgesicht und Stammfettsucht, mit Hypertonie, Hyperglykämie und Diabetes herbeiführen.

Wie ist es mit dem Zwischenhirn? Spielt das dabei auch eine Rolle? Nach unseren Überlegungen müßte das wohl der Fall sein. Wir wissen durch amerikanische Forscher, die in das Zwischenhirn kleine Elektroden mit den Methoden von *W. R. Hess* eingepflanzt und das Tuber cinereum und den Nucleus paraventricularis gereizt haben, daß es danach zu einer vermehrten Ausscheidung von ACTH und Cortisol kommt. Es gibt auch klinische Krankheitsbilder, bei denen man zunächst an der Nebenniere und auch an der Hypophyse nichts findet und wo offenbar eine Erkrankung gerade im Gebiet des Nucl. paraventricularis den Morbus Cushing herbeiführt. Das wurde von Amerikanern schon wiederholt beschrieben, z. B. von *Heinbecker* und *Pfeiffenberger*. Ich selber habe 3 Fälle gesehen, bei denen man zum mindesten den Eindruck hatte, daß eine Erkrankung des Hirnstammes von pathogenetischer Bedeutung wäre. In einem Fall trat im Rahmen eines striären Syndroms mit Parkinsonismus ein Morbus Cushing auf. In einem anderen Fall, den ich in Aachen sah, entwickelte sich während einer Enzephalitis das ganze Cushing-Syndrom, und es fand sich bei der Obduktion pathologisch-anatomisch eine Erkrankung der Umgebung des 3. Ventrikels, während das Infundibulum unverändert war, und im 3. Fall lag ein Hirntumor vor, der das Stammhirn betraf, während die Hypophyse erhalten war. Auch hier hatte sich verhältnismäßig schnell das klinische Bild des Cushing-Syndroms herausgebildet. Ich glaube also, daß alle drei Glieder des Funktionskreises, sowohl die Hypophyse als auch die Nebennieren und das Zwischenhirn in der Lage sind, das Cushing-Syndrom hervorzurufen.

Durch Abb. 7 und 8 sei das typische klinische Bild des Morbus Cushing in die Erinnerung gerufen. Außer dem charakteristischen Körperbau mit Stammfettsucht, rundem Gesicht und relativ zarten Extremitäten ist in diesem Fall die Rosazeaähnliche Beschaffenheit der Haut sehr charakteristisch. In Abb. 9 ist das basophile Adenom der Hypophyse eines typischen Cushing-Falles wiedergegeben.

In denjenigen Fällen, in denen wir eine hypophysäre Genese des Krankheitsbildes vermuten, versuchen wir es mit einer Röntgenbestrahlung der Hypophyse. Ich kenne eine Reihe von Fällen, die über viele Jahre auf diese Weise günstig beeinflußt werden konnten. Wenn man weiß, daß Kranke mit dem echten Morbus Cushing in der Regel innerhalb von 5 Jahren sterben, so sind solche therapeutischen Erfolge außerordentlich erfreulich. Man muß allerdings an die Diagnose Morbus Cushing einen recht strengen Maßstab anlegen und diese Diagnose besonders auch durch die Hormonanalyse stützen. Heute besteht nämlich bei den Ärzten eine Art Cushing-Inflation. Man weiß, daß ich mich für dieses Krankheitsbild interessiere, und ich bekomme viele etwas dicke Leute mit der Diagnose Cushing zugeschickt, die kerngesund und nur ein bißchen dicker sind, als es dem Schönheitsideal ihres Arztes entspricht. Besonders in Westfalen und in Holland, aber auch an anderen Orten gibt es einen Typ von massiven Pyknikern, die keineswegs einen Morbus Cushing haben. Wir sprechen also von dem echten krankhaften Morbus Cushing. Hierbei hat die Bestrahlung der Hypophyse oft eine befriedigende therapeutische Wirkung. Wir kennen aber eine ganze Reihe von Fällen, wo diese therapeutische Maßnahme nicht ausreicht. Dann lassen wir noch eine Nebenniere entfernen, und da wir auch mit dieser Maßnahme in manchen Fällen keinen ausreichenden Erfolg haben, pflegen wir in den letzten Jahren, wie auch viele amerikanische Ärzte, auch noch die zweite Nebenniere bis auf einen kleinen Teil exstirpieren zu lassen. Die Erfolge sind sehr gut, den Gefahren einer zeitweiligen Unterfunktion der Nebennieren muß man freilich durch zeitweilige Substitutionstherapie mit Nebennierenhormonen begegnen.

Eine andere Gruppe der Nebennierenerkrankungen ist durch die **Vermehrung der androgenen Wirkstoffe** gekennzeichnet. Es kommt dann bei den Frauen zu dem sogenannten adrenogenitalen Syndrom mit Vermännlichung und Hirsutismus. Von dem reinen Bild des Morbus Cushing, wie es etwa in Abb. 7 und 8 dargestellt ist, bis zu dem reinen adrenogenitalen Syndrom gibt es fließende Übergänge. Während bei dem Morbus Cushing die vermehrte Bildung der Kortikoide im Vordergrund steht, ist das adrenogenitale Syndrom durch eine Vermehrung der 17-Ketosteroide gekennzeichnet. Im folgenden gebe ich eine Tabelle der klinischen Merkmale dieser verschiedenen Krankheitsbilder wieder, die ich in meinem Referat über die Nebennieren auf der Freiburger Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (1952) mitgeteilt habe.

Tabelle zur Differentialdiagnose: Morbus Cushing — Adrenogenitales Syndrom

Symptome	Hypophysärer Cushing	Adrenokortikaler Cushing	Adrenogenitales Syndrom
Fettsucht	+ +	+	(±)
Hyperglykämie	+ +	+	(+)
Hypertonie	+ +	+ +	(+)
Mineralstoffstörungen	+ +	+	(+)
Osteoporose	+ +	+	—
Striae	+ +	+	—
Adynamie	+ +	+	—
Hypertrichose	(+)	+ +	+ + +
Klitoris-Hypertrophie	(+)	+ +	+ + +
Kortikoide	+ +	(+)	(+)
17-Ketosteroide	(+)	+ +	+ + +

Wenn man diese Krankheitsbilder genauer kennt, so ist es in der Tat möglich, nach dem klinischen Bild bereits ziemlich sicher vorauszusagen, welche hormonalen Störungen vorliegen. Das konnte ich vor einigen Monaten ganz gut überprüfen, als ich in Bukarest das schöne endokrinologische Institut Prof. *Parhons* besichtigte. In der klinischen Abteilung dieses Institutes fand ich eine großartige Auslese von innersekretorischen Krankheitsfällen aus ganz Rumänien. Man konnte ganz gut auf Grund des klinischen Bildes die Vermutung aussprechen: Dies ist ein im wesentlichen hypophysärer Morbus Cushing

mit Vermehrung der Kortikoide, dies ist ein adrenogenitales Syndrom mit anlagemäßiger Nebennierenhyperplasie, jener Krankheitsfall dürfte durch einen Nebennierenrindentumor mit Produktion von Kortikoiden und androgenen Stoffen bedingt sein, und jener andere Krankheitsfall dürfte ein Nebennierenrindentumor mit überwiegender Androgenproduktion sein. Diese klinischen Vermutungen stimmten in der Regel mit den genauen Untersuchungsergebnissen der Hormonanalyse überein.

Bei dem adrenogenitalen Syndrom gibt es Fälle, bei denen schon in früher Kindheit bei Mädchen der männliche Einschlag so auffällig ist, daß die Geschlechtsbestimmung auf Schwierigkeiten stößt. Dann handelt es sich meist um eine angeborene **doppelseitige Nebennierenrinden-Hyperplasie**, die zum **Pseudohermaphroditismus femininus** führt. Die Patientinnen zeigen keineswegs den Körperbau des Morbus Cushing, sondern es sind schlanke muskuläre Gestalten wie die Hermaphroditen der griechischen Bildhauer, mit männlicher Muskulatur, starker Behaarung und Bartwuchs. Abb. 10 und 11 geben ein typisches derartiges Krankheitsbild wieder. Zwischen den männlichen Hormonen und der Ausbildung der Muskulatur besteht offenbar ein enger Zusammenhang. Diese Patientinnen sind gute Turnerinnen. Es ist mir auch immer interessant gewesen, daß sie auf Befragen berichten, sie hätten in der Schulzeit zu Prügeleien mit ihren Kameradinnen geneigt. Die androgenen Wirkstoffe machen offenbar muskelkräftig und aggressiv. Ein besonders charakteristisches Symptom dieser anlagemäßigen Nebennierenhyperplasie ist die Klitorishypertrophie, die penisartig aussehen kann. Abb. 12 gibt einen solchen Befund wieder. Diese Klitorishypertrophie kann durch eintretende Erektionen sehr qualvoll sein. Ich kenne mehrere Fälle, bei denen die penisähnliche Klitoris bereits amputiert war, weil diese unglücklichen Mädchen durch die Erektionen in gräßlicher Weise belästigt gewesen waren. Man kann bei diesem Krankheitsbild durch eine Cortison-Dauertherapie einen gewissen Erfolg haben. Wir haben gesehen, daß sich dabei eine bisher fehlende Menstruation einstellte, aber sehr befriedigend sind die Erfolge in den Fällen, die ich kenne, nicht.

Sehr viel erfreulicher sind die therapeutischen Möglichkeiten in denjenigen Fällen von adrenogenitalem Syndrom, in denen ein einseitiger Nebennierentumor mit enormer Bildung von Androgenen vorliegt. Man kann ein solches Krankheitsbild bereits mit einiger Wahrscheinlichkeit vermuten, wenn bei Mädchen und jungen Frauen, die bis dahin völlig normal entwickelt und regelmäßig menstruiert waren, verhältnismäßig schnell, etwa im Alter zwischen 16 bis 25 Jahren, eine erschreckende Veränderung mit Virilisierung, Bartwuchs, Behaarung des Körpers und Ausfall der Menstruation eintritt. Der Nebennierentumor ist übrigens oft so groß, daß man ihn palpieren kann. In der Mehrzahl meiner Fälle habe ich den Tumor klinisch gefühlt und auf diese Weise die Seitendiagnose stellen können. Sonst muß man hierzu die Röntgendiagnostik heranziehen. Es gibt nichts Entsetzlicheres, als wenn ein bis dahin gesundes junges Mädchen von dieser Krankheit befallen wird, wenn sie ihre weiblichen Eigenschaften verliert und z. B. einen Bart bekommt, der stärker wächst als ein normaler Männerbart. Es ist dann ein großes Glück, wenn die richtige Diagnose gestellt und durch die operative Entfernung des Tumors eine völlige Heilung erreicht wird. Abb. 13 und 14 zeigt eine solche Patientin mit adrenogenitalem Syndrom infolge Nebennierenrinden-Tumors. Auf Abb. 13 sieht man den virilen Gesichtsausdruck, den nur 1 Tag alten Bartwuchs und die männliche Stirnglatze, auf Abb. 14 die durch die Operation geheilte Patientin, auf Abb. 15 den exstirpierten Nebennierentumor. Nach der Operation pflegen innerhalb von einigen Wochen oder Monaten die virilen Züge wieder völlig zu verschwinden und eine regelmäßige Menstruation wieder einzusetzen.

Wie sollen wir uns erklären, daß bei diesen Kranken mit übermäßiger Androgenbildung die weiblichen Eigenschaften und die Menstruation verschwinden? Hier müssen wir zur Erklärung wiederum den Funktionskreis heranziehen, der in unserem Schema Abb. 1 enthalten ist. — Durch die ungeheure krankhafte Vermehrung der Geschlechtshormone mit androgener Wirkung kommt es über die Hypophyse zu einer Herabsetzung der körpereigenen gonadotropen Hormone, welche erforderlich sind, um die Keimdrüsen dieser Kranken und ihre weiblichen Organfunktionen anzuregen. Deswegen erlischt die Menstruation, und die weiblichen Eigenschaften dieser Kranken treten in den Hintergrund. In dem Augenblick, wo durch die Entfernung des Nebennierentumors die Überproduktion an androgenen Hormonen verschwunden ist, entfällt die Bremsung der gonadotropen Hormone, und nun kann der Organismus mit seinen eigenen gonadotropen Hormonen die vorhandenen weiblichen Organe anregen, die Kranken menstruieren wieder, und sie werden wieder vollwertige Frauen.

Es gibt auch Nebennierenrinden-Tumoren, welche neben den Androgenen auch vermehrt andere Nebennierenhormone bilden. Dann sind dem adrenogenitalen Syndrom andere hormonale Störungen beigemengt. Abb. 16 und 17 gibt eine 14j. Patientin wieder, die solch einen Nebennierenrinden-Tumor hatte und ebenfalls durch Operation geheilt werden konnte. Außer dem adrenogenitalen Syndrom war bei ihr eine Hypertonie und eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers auf 160 mg% vorhanden. Der Tumor bildete offenbar außer den androgenen Stoffen auch vermehrt Kortikoide. Alle krankhaften Symptome verschwanden nach der Operation, und ich hatte einige Monate später die Freude, die Patientin, die während ihrer Krankheit so unglücklich gewesen war, in ihrem Heimatstädtchen, froh und umschwärmt von einer Gruppe junger Männer, wiederzusehen.

Wieder andere Fälle zeigen eine vollständige Kombination der Erscheinungen des adrenogenitalen Syndroms mit dem Bild der Cushingschen Krankheit. Wir haben dann das Bild vor uns, welches die Amerikaner als general hyperadrenocorticisme *(Williams)* bezeichnen. Abb. 18 zeigt ein typisches derartiges Bild, eine 62j. Kranke mit einem erschütternden Altmännergesicht und eintägigem Bartwuchs. Sie hatte den Gesamtkörperbau einer Cushingschen Krankheit. Diese schwersten Formen von allgemeiner Überproduktion der Nebennierenwirkstoffe werden nicht selten durch Nebennierenrindenkarzinome hervorgerufen. Das war auch bei unserer Patientin der Fall, die verhältnismäßig schnell unter Metastasierung des Tumors zugrunde ging.

Beim Manne gibt es, freilich außerordentlich viel seltener als bei der Frau, ebenfalls Nebennierenrinden-Tumoren, die in umgekehrter Weise auch Hormone des entgegengesetzten Geschlechts, also Östrogene produzieren. Es kommt zur Impotenz und Hodenatrophie, zur Entwicklung einer Gynäkomastie und manchmal sogar zur Milchsekretion.

Die dargelegte Abhängigkeit der klinischen Bilder von der Bildung großer Mengen von Hormonen, die dem anderen Geschlecht zukommen, wird auch gewissermaßen durch ein klinisches Experiment beleuchtet. Wenn wir eine Frau mit Mammakarzinom mit männlichem Hormon behandeln, so erleben wir, daß sie mit Bartwuchs und virilen Zügen dem Bilde ähnlich werden, das wir als adrenogenitales Syndrom beschrieben haben, und wenn wir einen Mann wegen eines Prostatakarzinoms mit großen Dosen von Follikelhormon oder gleichartig wirkenden Stilbenen behandeln, so entwickeln sich Gynäkomastie und gewisse weibliche Züge. Diese bei solchen therapeutischen Maßnahmen auftretenden Veränderungen in verstärktem Ausmaß entsprechen den geschilderten Krankheitsbildern bei Nebennierentumoren.

Zum Schluß möchte ich noch in dem Schema Abb. 19 eine zusammenfassende **Übersicht** der Überfunktionszustände der Nebennierenrinde und ihrer Korrelationen wiedergeben. Dieses Schema haben wir unter Benutzung von Aufstellungen von *Wilkins, Talbot* und *Prader* zusammengestellt. Auf dem Schema sehen wir rechts die normalen Verhältnisse. Die

Klinische Diagnose	Reines Cushing-Syndrom		Mischsyndrom	Reines adrenogenitales Syndrom (AGS)		Normal
Anatom. und funktionelle Diagnose	hypophysärer M. Cushing (M. Cushing im klassischen Sinn) mit doppelseitiger NNR-Hyperplasie	Reines Cushing-Syndrom bei nur Cortisol sezernierendem NNR-Adenom	bedingt durch Cortisol und Androgene produzierenden NNR-Tumor (Ca>Adenom)	erworbenes AGS bei einem nur Androgene bildenden NNR-Tumor	angeborenes AGS bei NNR-Hyperplasie als Folge einer Enzymstörung der Steroidbiogenese (?)	
Mechanismus	I C A A C	II C AC	III C A AC	IV A A C	V C A A C	HVL ACTH NNR C A A C
Corticoide 17-Ketosteroide im Harn	++/+ ± (+)	+++ −	++/+ +++ ++++ (DHA<50% ?)	± +++	−/± +++	± ±
Therapie	Röntgenbestrahlung der Hypophyse + doppelseitige subtotale Adrenalektomie	Tumorexstirpation + Substitutionstherapie und ACTH wegen NNR-Atrophie d. Gegenseite	Tumorexstirpation + Substitutionstherapie und ACTH wegen NNR-Atrophie d. Gegenseite	Tumorexstirpation ohne Notwendigkeit der Substitutions- oder ACTH-Therapie	Cortison-Dauertherapie	

Abb. 19: Schematische Darstellung der Überfunktionszustände der Nebennierenrinde

Zeichnung soll einen normalen Hypophysenvorderlappen, normale ACTH-Ausscheidung, normale Nebennieren und normale Sekretion von Kortikoiden (C) und normale Ausscheidung von Androgenen (A) darstellen. Dann folgen von links nach rechts: 1. Der hypophysäre Morbus Cushing mit Überfunktion der Hypophyse, vermehrter ACTH-Bildung, vergrößerten Nebennieren, Vermehrung der Kortikoide ohne Vermehrung der Androgene. Es folgt 2. der Nebennieren-Cushing: Hypophyse normal, ACTH-Bildung infolge vermehrter Kortikoidausscheidung durch den Nebennierentumor herabgesetzt, deshalb Unterfunktion besonders der anderen Nebenniere, Schockgefahr bei der Operation, Substitutionstherapie während und nach der Operation nötig. Die anderen Spalten 3, 4 und 5 erklären sich sinngemäß entsprechend den bisher gegebenen Darlegungen.

Mit dieser Übersicht möchte ich schließen, da sie noch einmal verschiedene Krankheitsbilder unter dem Gesichtspunkt der Korrelationen der Nebennieren und des Funktionskreises zusammengefaßt hat. Wir haben gesehen, daß die Klinik stark befruchtet worden ist durch die Ergebnisse des Laboratoriums, daß aber andererseits die rein klinische Beobachtung immer wieder für den Arzt richtunggebend ist, und daß von hier aus die Fragen an das Laboratorium gestellt werden müssen. Das klinische Bild, die Hormonanalyse im Laboratorium und besonders auch genügende Kenntnisse über die Korrelationen und die Funktionskreise ermöglichen es erst, auch die komplizierteren Krankheitsbilder auf diesem Gebiet gedanklich zu durchdringen.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Hoff, Med. Univ.-Klinik, Frankfurt/M.-Süd 10, Ludwig-Rehm-Str. 14.

DK 616.45

HOCHSCHULREFORM

Über die Begriffe der „akademischen Freiheit" und der „Fachschule" bei der medizinischen Studienreform

von H. SCHAEFER

Zusammenfassung: „Akademische Freiheit" war, historisch gesehen, das Resultat des erfolgreichen Versuchs, dogmatische Bindungen der Wissenschaft abzuschütteln, also eine Säkularisierung und Entpolitisierung der Wissenschaft. Freiheit wächst aber immer als Korrelat und auf dem Hintergrund von Pflicht und Bindung. Pflicht der Hochschule ist es, die große Masse der Akademiker zur Ausbildung ihres Berufes heranzubilden. In der Erreichung dieses Zieles liegt die Grenze jeder akademischen Freiheit. Freiheit ist

Summary: "Academic freedom" was the result of asuccessful attempt to shake off dogmatic scientific obligations, that is to say a secularization and depolitisation of science. But freedom always flourishes as correlation and in the background of duty and obligation. It is the duty of the university to train the large number of academic students for their future profession. The boundary line of all academic freedom lies within the attainment of this goal. Freedom should therefore not be taken for granted. Restric-

Résumé: La «liberté universitaire» a été, considéré du point de vue historique, le résultat de l'heureux essai de débarrasser la science de liaisons dogmatiques, soit une sécularisation et dépolitisation de la science. Cependant, la liberté croît toujours comme corrélat et sur le fond du devoir et de la liaison. Le devoir de l'université, c'est d'élever la grande masse des étudiants à la formation professionnelle. Dans l'atteinte de ce but réside la limite de toute liberté universitaire. La liberté n'est donc pas une évidence. Sa

also keine Selbstverständlichkeit. Ihre Einengung geschah und geschieht immer dann, wenn die Pflichterfüllung in Frage steht. Daher ist jede Kritik aus den eigenen Reihen als Beweis der Vertrauenswürdigkeit, ein Schritt zur Wiederherstellung der Freiheit unserer Hochschulen. Akademische Freiheit und Zwang in der Durchführung des Studiums sind immer vereinbart worden und sind auch grundsätzlich nicht miteinander im Widerspruch. Zwang im Studiengang ist notwendig, um dem Faktor der Pflichtversäumnis des Studenten zu begegnen, eine Kontrolle durch Prüfungen allein bleibt ungenügend. Die Universität ist längst eine Fachschule. Ihr Universitätscharakter kann nur durch die Art der Unterrichtung am Lehrstuhl selber gewahrt werden. Zwischenprüfungen sind mit dem Universitätscharakter vereinbar, berühren ihn überhaupt nicht. Der Student selber kann eine Verantwortung für seinen Studiengang deshalb nicht tragen, weil er keinerlei Urteilsmöglichkeit darüber hat, welcher Studiengang für ihn optimal ist. Studienpläne sind daher für die Ausbildung sachgerecht und keine Gefahr für eine Entwicklung zur „Fachschule". Es wird davor gewarnt, die Begriffe „akademische Freiheit" und „Fachschule" als Schlagworte zu gebrauchen.

tions in freedom always occured and still occur when the performance of duty is problematic. Therefore any self-criticism is a proof of trustworthiness and a step towards the re-establishment of the freedom of our universities. Academic freedom and a forced performance of the training are always compatible and not contradictory. A certain amount of compulsion during the course of training is necessary in order to counteract the factor of neglect of duty. Control by examinations alone is insufficient. The university has become a school for special branches. Its character as university can be maintained only by the mode of training from the professorial chair. Interim examinations agree with the character of the university and so not even affect it. The student himself cannot take the responsibility for the course of his whole study, because he has no possibilities of judging which course of study would be optimal. Plans for university training are therefore relevant and represent no danger of the university developing into a specialiced school. Warning is given against using the terms "academical freedom" and "specialized school" as slogans.

restriction eut lieu et l'a toujours, lorsque l'accomplissement du devoir est mis en doute. Par conséquent, toute critique émanant des propres rangs, en tant que preuve de la confiance, constitue un pas vers le rétablissement de la liberté de nos universités. La liberté universitaire et la contrainte dans l'accomplissement des études ont toujours été compatibles et n'impliquent, par principe, pas contradiction. La contrainte dans le cours des études est indispensable, afin de parer au facteur de la prévarication de l'étudiant; le seul contrôle à l'aide d'examens reste insuffisant. Depuis longtemps, l'université est une école professionnelle. Son caractère universitaire peut seulement être sauvé par la manière de l'enseignement à la chaire même. Des examens intercalaires sont compatibles avec le caractère universitaire et ne le touchent aucunement. L'étudiant même ne peut assumer une responsabilité pour le cours de ses études pour la simple raison qu'il n'a aucune possibilité de juger quel cours des études sont optimum pour lui. Des plans d'études sont par conséquent utiles à la formation et ne comportent nul danger d'une évolution à l'«école professionnelle». L'auteur met en garde de se servir des notions «liberté universitaire» et «école professionnelle» à titre de mots à effet.

Bei den Bemühungen des Verfassers, eine Diskussion über die medizinische Studienreform in Gang zu bringen, ist ihm neben zahlreicher Kritik im einzelnen oft der Vorwurf gemacht worden, solche Pläne (1) seien geeignet, die akademische Freiheit zu untergraben und an die Stelle der Universität mit ihren Fakultäten die Fachschule zu setzen. Da der Verfasser sich mindestens in seinen A b s i c h t e n vom genauen Gegenteil leiten läßt, muß irgendwo ein Fehler im Theoretischen stecken. Ihn aufzufinden, ist es vorerst notwendig, die beiden hier angezogenen Begriffe der akademischen Freiheit und der Fachschule (contra Universität) zu analysieren. Das Ergebnis wird den Kritikern zeigen können, in welchem Ausmaß beide Begriffe irrigerweise zitiert werden.

1. D i e a k a d e m i s c h e F r e i h e i t

Ein Blick auf die in unserer Nachbarschaft sich abspielenden politischen Vorgänge der Gegenwart, doch auch in eine kaum mehr als 100 Jahre zurückliegende Vergangenheit könnte uns lehren, was akademischer Freiheit widerspricht: der Zwang nämlich, bestimmte Gebiete der Wissenschaft so darzustellen, wie es dem Schema eines politischen oder religiösen Systems paßt, ohne Rücksicht auf das, was wir „Wahrheit" nennen. Der Begriff der wissenschaftlichen Wahrheit ist freilich nicht ganz so einfach definierbar, wie man es sich hierzulande vorstellt. Das lehren uns Diskussionen mit Vertretern der östlichen Weltanschauung. *Jaspers* (2), der wohl die einleuchtendste Definition der Wissenschaft im Zusammenhang unseres Themas gegeben hat, sagt, daß Wissenschaft die Täuschungen enthüllt, mit denen wir uns das Leben leichter machen, und uns ein Maximum an Klarheit über unsere Situation gibt. Das wissenschaftliche Denken geht auf Allgemeingültiges und auf das aus, was „zwingend gewiß" ist. Der Zwang zur Gewißheit aber fließt aus dem Denken und Erkennen, nicht aus dem System eines irgendwie gearteten metaphysischen „Vorurteils". Jede Wissenschaft, die dies tut und tun kann, ist frei. Es war eine der größten Aufgaben der Universitäten des Absolutismus und insbesondere einer dogmatisierenden christlichen Staatsführung, diese Art von Wissenschaftlichkeit als M ö g l i c h k e i t durchzusetzen. Damit war der Ruf nach „Freiheit der Wissenschaft" zunächst ein solcher nach ihrer bedingungslosen S ä k u l a r i s i e r u n g. In einer Zeit, in der die Dogmen von den Politikern gemacht wurden, wandelte sich das Gesicht dieses Freiheitsdranges um in das Verlangen nach einer definitiven E n t p o l i t i s i e r u n g der Wissenschaft, und so wird es wohl noch einige Zeit bleiben. Im Begriffe der Freiheit liegt naturgemäß auch der Begriff der „Wahl" verborgen, da die wissenschaftliche Freiheit des L e r n e n s praktisch nur in der Wahl des zu Lernenden unter einer Vielzahl von Lehrmeinungen besteht. J e d e r S c h r i t t z u e i n e r S t a n d a r d i s i e r u n g d e r L e h r e i s t a l s o i n d e r T a t e i n S c h r i t t z u e i n e r E i n e n g u n g d e r a k a d e m i s c h e n L e r n f r e i h e i t, solange verschiedene wissenschaftliche Lehrmeinungen „objektiv" m ö g l i c h sind. Es erweist sich aber bei näherem Zusehen, daß in der Naturwissenschaft immer nur e i n e M e i n u n g r i c h t i g sein kann, von einer Wahl der Lehrmeinung also in demselben Augenblick nicht mehr gesprochen werden kann, wo der zu erlernende Gegenstand völlig rationalisiert ist. Nur die Tatsache, daß Heilen nicht nur eine Wissenschaft, sondern auch eine Kunst und der Gesamtstoff der Medizin von einer Rationalisierung weit entfernt ist, läßt die Möglichkeit der Wahl von Lehrmeinungen zu. Dagegen war eine „deutsche Physik" eben doch nichts als eine Lächerlichkeit. Was aber in der Medizin de facto aus der Lernfreiheit geworden ist, sollte nüchtern betrachtet werden. Ich habe nicht allzuviele Mediziner getroffen, die etwa vorwiegend nach Heidelberg gekommen wären, um hier die berühmte Schule der anthropologischen Medizin kennenzulernen. Diese Dinge dringen nicht so stark in das Bewußtsein des Studenten ein, und sie entziehen sich zudem weitgehend seiner Urteilskraft. Wohl aber spricht es sich gelegentlich herum, daß Examina leicht und schwer sind, und vielleicht auch, daß ein Lehrer „besser" oder „schlechter" ist, beurteilt nach dem Geschmack des Studenten. Auf die Bewegungen der Studentenschaft haben auch diese Dinge einen bemerkenswert geringen Einfluß. Wenn wir also zwar *Jaspers* folgen wollen, daß die „I d e e" der Universität ergibt, die Schüler seien „ihren Lehrern kritisch folgende Denker", so schränkt die P r a x i s die Gültigkeit dieser Aussage bemerkenswert ein. Es kontrastieren hier sehr kraß I d e e und M ö g l i c h k e i t. Ist kritisches Denken in der Medizin heute noch möglich? Kritik seitens der Studenten ist, wenn sie überhaupt hervortritt, auf Einzelfälle gerichtet und nicht grundsätzlich. Kritik ist eben n u r aus Souveränität heraus möglich. Der Student von heute ertrinkt aber im Stoff. Die heute geübte Unterrichtspraxis, weithin erzwungen durch unser System der Examina, schließt daher in weitgehendem Maße ein eigenes kritisches Denken

des Lernenden aus. Wo es spürbar wird, ist es fast stets eine Folge der akademischen Erziehung in dem Sinn, daß mit einem kritischen Spezialeinwand des Dozenten die Kritik des Studenten auf einen isolierten Sachverhalt gelenkt wurde, der Student dann aber sich diese Kritik seines Lehrers einfach aneignet. Nur wenige junge Genien können noch anders verfahren.

2. Freiheit ist keine Selbstverständlichkeit

Es ist mir immer unverständlich erschienen, woher die Vertreter mancher politischen Meinungen ihr Argument schöpfen, das Recht auf Freiheit des Individuums stehe vor jeder anderen politischen Forderung. Bei einer Umfrage der UNESCO an Philosophen, Soziologen, Juristen usw., die anläßlich des Entwurfs der Charta der Menschenrechte erging, antwortete *Mahatma Gandhi:* „Von meiner Mutter . . . habe ich gelernt, daß sämtliche Rechte, die Anerkennung verdienen und dauernden Bestand haben können, aus der erfüllten Pflicht entstehen." Auch die Bayerische Verfassung sagt: „Der ungestörte Genuß der Freiheit für jedermann hängt davon ab, daß alle ihre Treuepflicht gegenüber Volk und Verfassung, Staat und Gesetzen erfüllen." Freiheit und Bindung sind, wie *Friesenhahn* (3) hervorhebt, korrelative Begriffe. Das Analogon der politischen Treuepflicht bzw. der sittlichen Pflichten, die *Gandhi* meint, ist auf der Seite der Hochschule die Erfüllung der von ihr geforderten Leistung, auf der Seite der Studenten der Fleiß und die Gewissenhaftigkeit in der Durchführung des Studiums. Es darf m. E. als erwiesen gelten, daß jeder Versuch, die Freiheit der Hochschulen einzuengen, mindestens zu meinen Lebzeiten aus der Meinung entsprang, die an der Hochschule wirkenden Lehrer und Schüler hätten diese ihre Pflicht nicht mehr im geforderten Ausmaß erfüllt. Die Lehrer z. B. engten die Freiheit ihrer Schüler als Folge des Mißbrauchs dieser Freiheit durch Faulheit ein. Der Staat engt die Freiheit der Lehrer ein, weil er (gleich ob zu recht oder unrecht) Mißstände bemerkt, die er nicht hinzunehmen gewillt ist. Ich meine deshalb auch, daß jede aus der Hochschule selbst kommende Kritik an ihr ein Mittel zur Wiederherstellung ihrer Freiheit ist, weil die Kritik aus den eigenen Reihen und die offene Behandlung der Probleme vor jedermann der beste Garant für den sittlichen Ernst ist, mit dem die Hochschule ihre Pflichten wahrnimmt. Die Einsicht in ihre Selbstkritik stellt gleichsam das Vertrauen zu ihr wieder her. Bei allen Reformen hat aber die Hochschule von der elementaren Tatsache auszugehen, daß Freiheit niemals von der Pflicht entbindet, die ihr aufgetragene Aufgabe für die Gesamtheit des Volkes zu leisten. In diesem Sinn **kann** sie kein Eigenleben führen, so sehr auch sonst ihre Eigenart die Hochschule als ein Sonderwesen mit eigenen Gewohnheiten und Rechten erscheinen läßt.

3. Akademische Freiheit und Zwang in der Durchführung des Studiums sind miteinander vereinbar

Aus dem Vorstehenden lassen sich manche Schlußfolgerungen ziehen. Man hört gelegentlich auf Vorschläge hin, einen straffen Studienplan, Kontrollen des Besuchs gewisser Grundvorlesungen und -praktika sowie Zwischenprüfungen einzuführen, diese Dinge widersprächen der akademischen Freiheit und führten geradewegs zur Medizinschule. Freiheit und Schulbetrieb erscheinen als begriffliche Antipoden in der Diskussion. Es muß nun auf einige Tatsachen hingewiesen werden, die schlecht übersehen werden können. Eine jede Universität ist Fachschule in dem Sinn, daß sie Menschen für bestimmte Berufe fachlich ausbildet. Daß zu dieser Ausbildung Kritik, Allgemeinbildung und Charakterschulung gehören kann, ändert nichts an der Ausbildungsnatur und ihrer Fachbezogenheit.

Wenn eine Hochschule eine solche soziale Funktion ausübt, so muß sie die Verwirklichung der Erziehungsideale so gut wie möglich auch gegen die Schwächen der menschlichen Natur durchzusetzen suchen. Sie muß gleichsam **alle** ihre Mitglieder zur Erfüllung ihrer „Pflichten" im oben erwähnten Sinn anhalten. Die in Deutschland von alters her üblichen Vorschriften, welche Teile des Studiengangs bindend regeln, sind Versuche dieser Art. Die Hochschule muß sich z. B. dagegen wehren, daß der Student sein Wissen aus zweifelhaften Quellen erwirbt. Das besonders in der Jurisprudenz übliche, doch auch in der Medizin weit um sich greifende Repetitorienwesen ist eine Perversion des Studierens und im übrigen ein erschütterndes Mißtrauensvotum gegen die Universität. Nur die Tatsache, daß wir uns an diesen Zustand gewöhnt haben, läßt unsere Lethargie in diesem Punkt verständlich erscheinen. Der Mißstand begann mit der Überfüllung der Hochschulen und der Unfähigkeit ihrer Lehrer, mit den Studenten Kontakt zu halten. Bei dieser weitgehenden Entpersönlichung des Unterrichts ist es verständlich, daß man nach Mitteln sucht, die Leistung des Studenten zu kontrollieren. Es ist unverständlich, wie solche Kontrollen als Eingriff in die akademische Freiheit gewertet werden können. Früher gab es An- und Abtestate, die niemand als einen solchen Eingriff empfand und die zur Farce wurden, weil niemand sie mehr ernst nehmen konnte. Die Kontrolle des Studenten **nur** auf die Prüfung verlegen und **jede** Kontrolle des Studienganges selber aufzuheben, wie es die sonst so vorzügliche Schrift *Heimpels* (4) vorschlug, heißt mindestens in der Medizin die Tatsachen verkennen. Eine Prüfung kann unmöglich in vernünftiger Zeit den Betrüger, der sich flüchtiges Wissen einpaukte, vom Fleißigen absondern. Sie ist zu kurz und hat zu wenig technische Möglichkeiten der Wahrheitsfindung. Also kontrolliert man den Studiengang selber.

Studienkontrolle und Prüfung berühren also die akademische Freiheit nicht, sind sogar ihre unerläßlichen Begleiter, da gerade der nichtschulgemäße Charakter unserer Universitäten dieses Minimum der Kontrolle verlangt, gleichsam den Faktor „Pflicht" sichert, der das Korrelat jener Freiheit darstellt.

4. Zwischenprüfung und „Fachschule"

Nun wird vorgeschlagen, die Zahl der Prüfungen zu vermehren, z. B. das Vorphysikum und eventuell noch eine oder gar mehrere klinische Zwischenprüfungen vorzunehmen. Diese Vorschläge treffen nicht selten auf Widerspruch, der damit begründet wird, solche Zwischenprüfungen förderten die Entwicklung unserer medizinischen Fakultäten zu „Fachschulen". Der Begriff der „Schule" wird hier in einen Gegensatz zur Universität gesetzt, und das schulische Unterrichten wird als unerwünscht, ja als gefährlich, den Geist der Universität zerstörend, abgelehnt. Der Affekt, der bei diesen Feststellungen unverkennbar mitschwingt, erfordert eine leidenschaftslose Untersuchung dieser Begriffe.

Das Wort „Schule" kann hier ja wohl nur im Sinn einer Analogie zur „Höheren Schule" verstanden sein. Denn seiner Herkunft nach enthält es den Begriff höchster Muße zum kontemplativen Denken (σχολή leitet sich sprachlich vom Nichtstun her), und schließlich sprechen wir ja auch von unseren „Hohen Schulen". Nun ist es das gemeinsame Kennzeichen aller Schulen, daß sie etwas lehren. Die „Höhere Schule" lehrt das Allgemeine sensu strictiori: sie vermittelt heute mehr denn je allein den Status von „Allgemeinbildung", den wir unserer akademischen Schicht wünschen, und Tatsache ist, daß auf unseren Universitäten, ungeachtet dieses ihren Namens, die meisten Studenten ausschließlich ein sehr eng verstandenes Fachstudium betreiben. Der Kampf um das „studium generale" zeigt uns das eindringlich. Die Universität ist bereits die Fachschule schlechtweg für die große Masse unserer geistigen Führerschicht.

Ich glaube nicht, daß der Kritiker der „Fachschule" dies nicht sieht. Doch müssen wir Folgerungen ziehen, die unbequem und ungewohnt sind und die daher unterlassen werden. Das Universitätsstudium soll nämlich offensichtlich zwei Zwecken dienen: es soll den Menschen in seinen geistigen Fähigkeiten weiter entwickeln **und** ihm solide Fachkenntnisse vermitteln, welche seine spätere Berufsausübung ermöglichen. Diese beiden Bildungsziele sind sehr heterogen

und verlangen durchwegs ganz verschiedene Unterrichtsmethoden. Das erste Ziel kann nur durch eine Einführung in die Probleme, Fragwürdigkeiten und Streitpunkte der Wissenschaft gegeben werden. Wir mögen diese Art der wissenschaftlichen Erziehung mit der vorzüglichen Denkschrift des „Hofgeismarer Kreises" die „Lehre" nennen (5). Probleme aber übersieht nur der, der selber an der Klärung dieser Probleme und Fragwürdigkeiten teilnimmt, also der Forscher. Es kann daher mit allem Nachdruck betont werden, daß diese Einführung in das Problematische in der Regel nur von einer bedeutenden wissenschaftlichen Persönlichkeit in der sogenannten Hauptvorlesung erfolgen kann und muß, die abzuschaffen oder nach amerikanischem Vorbild zu reduzieren das törichtste wäre, was wir tun könnten (6). Neben ihr muß aber der Student unbedingt in Frage und Antwort zu einem Denken auf hoher Ebene erzogen werden: in Diskussionen, Konferenzen, im Gespräch mit dem Hochschullehrer. Letzteres geschieht so gut wie nirgends in ausreichendem Maß, vorwiegend wegen der viel zu ungünstigen Relation der Zahl von Professoren zu Studenten. Doch selbst die Hauptvorlesungen, welche statt einer Fülle von Stoff Kritik und Probleme bringen, sind nach meiner Kenntnis der tatsächlichen Lage klein an Zahl. De facto versagt der akademische Unterricht weithin auf dieser Ebene, d. h. auch dort, wo er recht akademisch sein müßte und könnte, ist er vielerorts, zum Glück nicht überall, auf das Niveau eines reinen Fachunterrichts abgeglitten.

Die Wichtigkeit dieses „Unterrichts" (wie wir ihn mit dem Hofgeismarer Kreis bezeichnen wollen) ist unbestritten. In praxi aber stopft er das Gehirn der Studenten oft nur mit Fakten voll, die niemand behalten kann und die auch der Professor nicht behält. Dieser bereitet sich ja schließlich auf jede Vorlesung vor, eignet sich den erforderlichen Wissensstoff selber kurzfristig an und zeigt damit, daß das Vorgetragene nicht zum obligaten Präsenzwissen gehören kann, sicher nicht bei jenen, die außer seinem eigenen Fach noch rund 20 andere Fächer erlernen müssen. Hier versagt also die Hochschule auch als Schule mehr oder weniger.

Die Konsequenz für die fachliche Unterrichtung aus dieser Situation, die zwangsläufig durch die Entwicklung des Spezialistentums entstanden ist und nichts mit einem moralischen Versagen des Hochschullehrers zu tun hat, scheint mir nun die folgende: Man sollte jeden Studenten zwingen, sich mit gewissen, in seiner späteren Laufbahn als praktischer Arzt wahrscheinlich häufiger vorkommenden Problemen zu beschäftigen, in der Weise, daß er einmal in seinem Leben nachweislich die betreffenden Unterrichtsgegenstände kennengelernt hat, weiß, daß es sie gibt, und weiß, wo er notfalls über sie nachlesen kann. Ein solcher Nachweis kann nur practicando geführt werden: der Student hätte sich einer Prüfung zu unterwerfen. Es ist dem Wesen dieser Art von Unterricht nach gleichgültig, wann dieser Nachweis erfolgt. Die einzige Zeitbedingung für einen solchen Nachweis wäre die, daß Unterrichtsgegenstände, die ihrer sachlichen Natur nach zusammengehören (wie spezielle Anatomie und innere Medizin z. B.), gleichzeitig geprüft werden sollten. Alles seiner Natur nach wenig korrelierte Wissen dagegen kann jederzeit geprüft werden. Die Prüfung hätte ja nichts anderes zu erzwingen, als daß der Student von der Existenz bestimmter Probleme und Tatsachen Kenntnis genommen und ein unerläßliches Minimum an Tatsachen erlernt hat. Sie müßte daneben die Intelligenz des Studenten hinsichtlich seiner kritischen Vernunft testen und die Durchdenkung bestimmter Fragenkomplexe sicherstellen. Die Einführung von Zwischenprüfungen bedeutet weder, daß man schulmäßige Methoden neu einführt (die nämlich längst in der Praxis unserer Universitäten eingeführt sind) noch die universitäre, zur Kritik anleitende Form der Unterrichtung aufgibt. Im Gegenteil: gerade die Zwischenprüfung kann das kritische Vermögen des Prüflings testen und ihn zur Wiederholung solcher Unterrichtsgegenstände zwingen, die er unkritisch, weil rein paukenderweise, erfaßt hat. Die **Art** der Unterrichtung und Prüfung allein, nicht Vornahme oder Zeitpunkt irgendwelcher Zwischenprüfungen, bestimmen den akademischen Charakter unseres Unterrichts. Wer anderes sagt, täuscht sich mit einem Vorurteil über elementare Tatsachen.

Das heißt nicht, daß Zwischenprüfungen unerläßlich sind. Ihre Problematik liegt im Formalen: wie man sie und wer sie abhält. Der „Schulcharakter" unserer Universitäten kann aber **nur** durch den Unterricht selber vermindert werden, und zwar insbesondere durch die theoretische Unterrichtung, die den Studenten besonders mit den logischen Problemen, philosophischen Grundfragen und wissenschaftlichen Streitpunkten, insbesondere aber damit bekannt zu machen hätte, was Wissen in Gegensatz zu Meinen, Glauben oder gar Aberglauben ist. Das Gehörte auf richtig und falsch zu beurteilen lernen ist wesentlicher als das Erlernen der größten Mehrzahl aller Tatsachen. Insofern braucht der Unterricht sich nicht einmal unbedingt auf Objekte der späteren Berufsausbildung zu beziehen, als man sein kritisches Urteilsvermögen an beliebigen Gegenständen schulen kann. Kenntnis der Basis Physik, Chemie und Biologie ist aber notwendig, da nur diese 3 Fächer (mit ihren Unterfächern) die wissenschaftliche Fundamentierung medizinischer Behauptungen zu beurteilen erlernen lassen. Auch werden wir mit dem Report des Cambridge University Committee on University Education von 1945 (7) bekennen müssen, daß die Klarheit des Denkens in der Beurteilung eines Sachverhalts sich nicht automatisch auf andere Sachverhalte überträgt. Man muß also schon das kritische Denken an den wesentlichen Fachproblemen lernen.

5. Studienpläne

Zum Charakter der Schule gehört, daß der Schüler einen festen Studienplan einhalten muß. Die Zweckmäßigkeit eines solchen Studienplanes auch für die Hochschule leugnen heißt behaupten, daß es für den Unterrichtserfolg gleichgültig sei, in welcher Reihenfolge die verschiedenen Gegenstände der Medizin erlernt werden. Ich würde zugeben, daß eine Reihenfolge nicht überall sachlich gefordert ist. Hier sollte „Freiheit" herrschen. Doch gibt es unbedingte Voraussetzungen bestimmter Unterrichtsgegenstände, die man einfach vorher gelernt haben muß, und bestimmte Reihenfolgen, die mindestens mit größter Wahrscheinlichkeit einen besseren Unterrichtserfolg ergeben als andere. Dies ist der Grund, warum alle Fakultäten Studienpläne anfertigen. Diese schulmäßige Form des Universitätsunterrichtes ist also sachgerecht.

Wenn gelegentlich Freiheit von diesen Plänen gefordert wird, so wird zweierlei übersehen: erstens, daß sehr begabte Studenten wohl auch mit einem „planlosen" Studium zurecht kommen, daß aber der Unterricht grade für den mittelmäßig Begabten zugeschnitten sein muß. Zweitens, daß der Student keine Kenntnis von dem besten Weg des Studiums haben kann, sich solche Kenntnisse vielmehr durch den höchst zeitraubenden und kostspieligen „Versuch und Irrtum" erwirbt und daher eine Verantwortung für seinen Studiengang überhaupt nicht tragen kann. Wenn also einmal die Einführung fester Studienpläne mit der Begründung abgelehnt wurde, man nehme damit dem Studenten jede Verantwortung für sein Studium ab, so ist das eine sehr positive Formulierung, so negativ sie gedacht war: wir müssen in der Tat den Studenten von einer Verantwortung entlasten, die er nicht tragen kann, deren Fehlbetätigung entweder sein Vater in Form eines verlängerten Studiums oder der spätere Patient in Form minderer Kenntnisse bezahlen müssen.

6. Fachschule oder Hochschule?

Die in der Überschrift angedeutete Alternative entpuppt sich also als ein Schlagwort, das auf die Lage unserer Universitäten kaum anders anwendbar ist als so, daß unsere Hochschulen Fachschulen sind, welche die Eigenschaften von Hochschulen haben. Hochschulen aber sind Schulen, in denen die höchste Form menschlicher Geistestätigkeit geschult wird: kritisches, produktives Denken. Da diese Geistestätigkeit sehr

viel weniger Menschen angeboren oder anerziehbar ist, als die Sozietät für die sogenannten akademischen Berufe braucht, ist jede Hochschulerziehung immer ein Kompromiß zwischen ihrer sozialen Aufgabe und ihrer „Idee".

Aufgabe der Hochschule ist es dabei in erster Linie, die Berufspositionen im Lande mit möglichst tüchtigen Menschen auszufüllen: es sind soziale Funktionen, die hier vom Dozenten und Studenten geleistet werden müssen. Die Hochschule muß „Schule" in dem Maße sein, wie es die Erfüllung dieser Funktionen verlangt. Wir kümmern uns an unseren Hochschulen viel zu wenig darum, ob unsere historisch bedingte, oft zufällig so gewordene Erziehung die optimalen Bedingungen für die soziale Funktion der Hochschule erfüllt. Es gibt schwerwiegende Gründe, zu sagen, daß sie es **nicht** tut. Studienreform heißt: die Bedingungen zu untersuchen, die es tun. In der Erfüllung dieser primären Funktion gibt es keine Freiheit. Es erweist sich jedoch, daß die Freiheit des Lehrens und Lernens im klassischen Sinn mit zu den Bedingungen gehört, ohne deren Realisierung das unbedingte Ziel der Bildung einer geistigen Führungsschicht nicht erreicht werden kann. Diese elementare geistige Freiheit zu bewahren, muß jedes Opfer an technischer Freiheit, das sich als notwendig erweisen sollte, gebracht werden. Es kommt dabei nicht auf das „Prestige" der Universitäten an; dies geht unweigerlich verloren, je mehr man es betont. Ausschlaggebend ist das Vertrauen der Öffentlichkeit in den Reformwillen der Hochschule und der Erfolg der Hochschule in ihrem Unterricht. Dieser aber ist mit „schulischen" Methoden besser zu garantieren als mit einer abundanten „Freiheit wovon" (und er wird de facto heute bereits durch sie erreicht), sofern die „Lehre" des kritischen Urteilens gleichberechtigt neben dem „Unterricht" steht. Die universitäre Fachschule mögen wir eine Ausbildungsstätte nennen, die das von der Allgemeinheit geforderte Erziehungsziel garantiert. Hüten wir uns aber vor Schlagworten, die nur die Trägheit unseres Geistes und unserer Hände verdecken sollen.

Schrifttum: 1. Vgl. Schaefer u. Schoen: Probleme der medizinischen Universitätsausbildung. Ärztliche Mitt. [1954], Heft 20 u. 21 (auch einzeln erhältlich: Ärzte-Verlag, Köln). — 2. Jaspers: Die Idee der Universiät. Berlin, Springer [1946]. — 3. Friesenhahn: Die Fortbildung [1956], Nr. 3, S. 41. Dort auch die erwähnten Zitate. — 4. Heimpel: Probleme und Problematik der Hochschulreform. Verlag O. Schwartz, Göttingen [1956]. — 5. Hofgeismarer Kreis: Gedanken zur Hochschulreform. Verlag der deutschen Universitätszeitung. Göttingen [1956]. — 6. Vgl. Schaefer: Dtsch. med. Wschr. [1956], S. 1965. Snapper: Meditations on Medicine and Medical Education. New York [1956]. — 7. Zit. nach Pickering: Brit. med. J. [1956], S. 113.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Schaefer, Physiolog. Univ.-Institut, Heidelberg, Akademiestraße 3.

DK 61 : 378.141.4

VERSCHIEDENES

Arthur Scheunert †

(1879—1957)

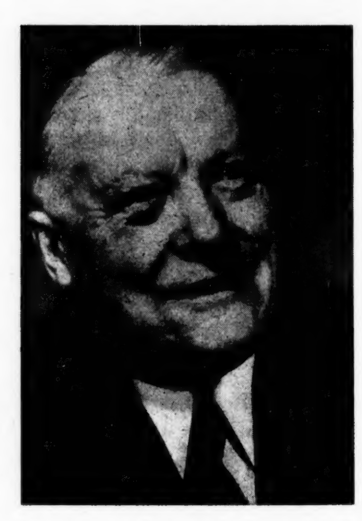
Summary: Professor Arthur Scheunert died in January 1957 after a short illness. In him both veterinary sciency and human medical science lost an outstanding scientist in the field of comparative physiology and pathology of nutrition.
One of the earlist results of his research was the discovery that cellulose, which is a constituent part of vegetable food, can be split only by micro-organisms. Later, he demonstrated that B. vulgatum produces vitamin B. The great significance of this discovery was fully appreciated only many years later. In his magnificent institute for vitamin research in Potsdam he could devote himself entirely to the research of vitamins.

Résumé: Avec Arthur Scheunert (1879 à 1957), un éminent biologiste a quitté prématurément une vie remplie d'un labeur passionné pour son œuvre. Non seulement la médecine vétérinaire, mais aussi la médecine humaine perdent en lui un savant qui a embrassé d'une façon toute particulière l'énorme domaine de la physiologie comparative et de la pathologie alimentaire. Il convient de souligner notamment ses travaux relatifs à l'importance de la cellulose comme constituant de l'alimentation végétale et à la production de la vitamine B par le bact. vulgatum «Fluegge», dont la composition complexe était encore inconnue à cette époque. L'organisation de l'Institut de recherches vitaminiques à Potsdam-Rehbrücke lui a donné l'occasion de se consacrer largement à ce domaine spécial.

Mit Arthur Scheunert ist ein großer Biologe aus einem von leidenschaftlicher Arbeit für sein Werk erfüllten Leben vorzeitig abberufen worden — vorzeitig, weil er — obwohl in hohen Jahren — schaffend wie ein Junger gegen die Erscheinungen des Alters gefeit zu sein schien. Er erlag Anfang Januar nach kurzer Krankheit einem tückischen Leiden. Nicht nur die Veterinärmedizin, die er als Physiologe an der Leipziger Universität vertreten hatte, sondern auch die Humanmedizin, die seinen Forschungen zahlreiche wichtige Erkenntnisse verdankt, verliert in ihm einen Forscher, der mit umfassendem Blick in ganz einzigartiger Weise das gewaltige Gebiet der vergleichenden Physiologie und Pathologie der Ernährung überschaute.

Von berufener Seite wird an anderen Stellen ein Bild seines auch an äußeren Erfolgen und an Anerkennung überreichen wissenschaftlichen Lebens gezeichnet werden.

Hier sei nur einiger Ergebnisse seiner Forschungen gedacht, durch die auch der Humanmedizin ein ganz neues Arbeitsgebiet erschlossen wurde. Schon als ganz junger Wissenschaftler (1906) zeigte *Scheunert*, daß die Zellulose, die als Bestandteil der pflanzlichen Nahrung eine große Rolle



spielt, nur durch Mikroorganismen abgebaut werden kann (abgesehen von einigen ganz seltenen Aus-

nahmen), denen allein in der lebendigen Welt eine Zellulase zukommt — eine Feststellung, die es uns erlaubt, beim Säugetier (vor allem beim Pflanzenfresser) und beim Menschen von einer symbiontischen Funktion zu sprechen.

Im Jahre 1923 zeigte dann *Scheunert*, gemeinsam mit *Schieblich*, daß das Bact. vulgatum *„Flügge"* reichlich B-Vitamin[1]) bildet und zwar besonders ausgiebig bei saurer Reaktion des Kulturmediums. Die große Bedeutung dieser Entdeckung wurde erst 12 Jahre später voll begriffen, als man erkannte (*Dam, Alquist* und Mitarbeiter), daß die Darmbakterien in großem Umfang Vitamin K synthetisieren, und daß dieser Stoff in Gegenwart von Gallensäuren resorbiert und vom Wirtsorganismus verwendet wird.

In der Anstalt für Vitaminforschung, die *Scheunert* schon vor dem zweiten Weltkrieg zugedacht war, bei deren endgültigem Aufbau er seine bewundernswerte Organisationsgabe zeigte — das großartige Institut in Potsdam-Rehbrücke legt Zeugnis dafür ab als stets lebendiges Denkmal seiner Tatkraft —, konnte er sich dann der Vitaminforschung in ganz großem Rahmen zuwenden, die nun sein besonderes Arbeitsgebiet geworden war. Aber er vergaß dabei niemals, daß das Studium der Vitamine nur einer der Wege sei, auf denen man dem Geheimnis des Lebens näher kommen kann.

Wie schwer die Lücke zu schließen sein wird, die der Tod dieses bedeutenden Forschers, des prachtvollen, gütigen, weitschauenden Menschen hinterlassen hat, vermag nur der zu ermessen, der ihm, wie der Verfasser dieses Erinnerungswortes, nicht nur im wissenschaftlichen Gedankenaustausch, sondern auch in treuer Freundschaft besonders eng verbunden war. Prof. Dr. med. *Wilhelm Stepp*, München 27, Vilshofener Straße 10.

DK 92 Scheunert,Arthur

[1]) Damals war noch nicht mit Sicherheit bekannt, daß das B-Vitamin eine größere Zahl von Faktoren umfaßt.

FRAGEKASTEN

Frage 81: Weist die europäische Literatur viele Fälle von Densepistrophei-Fraktur (klinisch und röntgenologisch ohne Anhalt für pathologische Knochenveränderung) mit partieller Verlagerung des Dens und Luxation des Epistropheus ohne Todesfolge auf?
Wieviel Fälle ungefähr registriert die deutsche Literatur?

Antwort: Genaue Zahlen sind nicht aufzutreiben. Im europäischen Schrifttum werden etwa 150 Fälle bis 1947, im deutschen Schrifttum bis 1935 57 Fälle mitgeteilt, ohne genaue Angabe der Sterblichkeit. Die sofortige Sterblichkeit wird auf etwa 45% geschätzt.

Seit 1945 wurden in die chirurgische Klinik „Bergmannsheil" in Bochum 6 **Brüche des Dens mit Luxation** eingeliefert; davon ist einer sofort gestorben, die anderen 5 wurden eingerichtet und sind geheilt. Prof. Dr. med. *Bürkle de la Camp*, „Bergmannsheil", Bochum.

Frage 82: Bestehen Bedenken gegen die Pockenimpfung bei Schwangeren, und welcher Art sind sie?

Antwort: Seit den Arbeiten *Greggs* wissen wir, daß verschiedene Viruserkrankungen in der Schwangerschaft eine Schädigung der Frucht zur Folge haben können. Derartige Schädigungen sind bei der **Pockenschutzimpfung von Schwangeren** früher nie beobachtet worden. *Greenberg* u. a. haben in New York an 4000 Müttern, die in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten gegen Pocken schutzgeimpft wurden, Erhebungen durchgeführt. Sie fanden keine gesicherte Häufung von Fehlgeburten oder Mißbildungen gegenüber einer ungeimpften Kontrollgruppe. Da wir aber andrerseits die Möglichkeit einer Fruchtschädigung auch nicht mit Sicherheit ausschließen können, erscheint es zweckmäßig, die Pockenschutzimpfung Schwangerer in den ersten vier Monaten zu vermeiden. Handelt es sich nicht um eine Wiederimpfung, sondern um eine Erstimpfung, so wird es ratsam sein, die Impfung erst nach der Entbindung durchzuführen.

Prof. *A. Herrlich*, Bayer. Landesimpfanstalt, München 9, Am Neudeck 1.

Frage 83: Es gilt mehr oder weniger allgemein als erforderlich, daß bei Kleinblutentnahmen aus dem Finger die dazu verwendeten Schnepper oder Federn sterilisiert werden (z. B. durch Ausglühen). Im allgemeinen wird jedoch die benötigte Pipette (für Leukozytenzählung, Hb-Bestimmung, Blutzuckerbestimmung usw.) nicht sterilisiert vor jedem Gebrauch.

Ist es erwiesen, daß durch unsterile Pipetten z. B. Hepatitisvirus nicht übertragen werden kann? Es könnte doch auch ohne Berührung des Fingers mit der Pipette, durch Diffusion durch den Blutstropfen das Virus übertragen werden. Falls die Gefahr besteht, daß eine Übertragung stattfinden kann, wie können dann ohne Heißluftsterilisator Pipetten sterilisiert werden?

Antwort: Die Möglichkeit einer **Verschleppung des Hepatitisvirus durch die Pipetten bei der Blutstropfenentnahme** ist theoretisch nicht ganz von der Hand zu weisen. Welche praktische Bedeutung ihr für eine Übertragung des infektiösen Agens auf andere Personen, bei denen anschließend die gleichen Pipetten verwendet werden, zukommt, läßt sich in Anbetracht des retrospektiv meist ungeklärten Infektionsmodus von Hepatitisfällen schwer entscheiden. Gesicherte Hinweise auf einen derartigen Verbreitungsweg sind uns aus der Literatur nicht bekannt; ihr Fehlen braucht nicht die Unmöglichkeit zu beweisen. Aber auch bei anderen Infektionen mit Bakteriämie, z. B. Typhus, deren kürzere Inkubationszeit bessere Gelegenheit zur Aufdeckung solcher Übertragungsmöglichkeit böte, ist ähnliches m. W. noch nicht beschrieben.

Immerhin ist nun zu beachten, daß die Wiederbenutzung der Pipetten eine gründliche mechanische Reinigung (Durchsaugen von Wasser, anschließend meist noch von Alkohol und Äther) voraussetzt, bis sie wieder einwandfrei durchgängig sind. Gerade damit ist doch eine weitgehende Gewähr für die Entfernung von (eventuell infektiösen) Blutresten auch im Routinebetrieb geschaffen. Eine Entseuchung von Pipetten, die Blut von Hepatitisfällen enthielten, wäre, um ganz sicher zu gehen, in Heißluftsterilisatoren durchführbar. Abgesehen davon, daß in der Praxis vielfach die erforderlichen Geräte hierzu nicht vorhanden sind, würde allein wegen des Arbeitsaufwandes eine solche Empfehlung vermutlich wenig Widerhall finden. Obwohl über die Thermoresistenz des H.-Virus infolge der experimentellen Schwierigkeiten hinsichtlich der oberen Grenze noch keine eindeutige Klarheit besteht, kann doch mit einer für die gegebene Situation ausreichenden Zuverlässigkeit vom Auskochen (15 bis 20 Minuten) in Sodalösung (1—2%) Gebrauch gemacht werden; der am Glas anhaftende Sodabelag läßt sich durch anschließendes Klarspülen mit Wasser leicht entfernen. Bei solchem Vorgehen dürften dann alle Bedenken hinsichtlich der Weiterverwendung dieser Pipetten zerstreut sein.

Prof. Dr. med. W. *Schäfer*, Hygienisches Institut Nürnberg, Flurstraße 17.

Frage 84: Wie führt man den Nachweis des Protein C im Serum auf einfache Weise (in der Allgemeinpraxis)? Wo ist das dazu benötigte Kaninchenserum zu beziehen?

Antwort: Die heute verbreitete Anschauung, daß akute und bestimmte chronische Formen rheumatischer Infekte durch Streptokokkeninfektionen ausgelöst werden, hat den serologischen Untersuchungsmethoden größere Bedeutung zukommen lassen. *Tillet* und *Francis* stießen bei ihren For-

schungen 1930 erstmals auf ein Serumprotein, welches Präzipitate mit dem C-Polysaccharid von Pneumokokken bildet (**C-reaktives Protein** oder CRP) und bei gesunden Personen nicht vorkommt. In zahlreichen Untersuchungen späterer Jahre gelang es, dieses Protein kristallinisch rein darzustellen. Es handelt sich um ein Lipoprotein, welches im elektrischen Feld zwischen den α- und β-Globulinen wandert. Es ließ sich bald nachweisen, daß dieser Eiweißkörper völlig unspezifisch ist und unabhängig vom rheumatischen Formenkreis bei allen Arten von Infektionen mit Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken und Bakterien der Typhus-Koli-Reihe sowie nach Lungenembolie und Herzinfarkt, bei Hypernephrom und anderen Tumoren, bei akuter Gicht, Periarteriitis nodosa usw. erscheint, letztlich also einen empfindlichen Indikator bei Entzündungsvorgängen aller Art darstellt. Obgleich sich das Antiserum jetzt im Handel befindet (Fa. Schieffelin & Co., New York, als einzige Firma), dürfte sich die Methode zum Nachweis des CRP noch kaum für eine Allgemeinpraxis eignen. (Man mischt zu gleichen Teilen Antiserum und Patientenserum etwa in einer Kapillare zu 2 ccm, inkubiert 2 Stunden bei 37° C und verbringt das Gemisch für 60 Stunden in einen Eisschrank. Nach dieser Zeit hat sich bei positivem Ausfall das Präzipitat niedergeschlagen. *A. C. Anderson, M. McCarty:* Amer. J. Med., 8 [1950], S. 445.) Bisher liegen noch keine genügend großen Untersuchungsreihen vor, aus denen eine charakteristische Reaktionsweise für die C-Proteine zu erkennen ist. Immerhin scheinen diese pathologischen Eiweißkörper regelmäßig bei Koronarinfarkten aufzutreten und so eine Differentialdiagnose gegenüber der Koronarinsuffizienz ohne Herzmuskelnekrose zu erlauben. Allerdings fand man auch bei schwereren Fällen von Herzversagen die Reaktion positiv. Das gleiche gilt für die meisten kardiovaskulären Fälle der Polyarthritis rheumatica. Einigkeit besteht über die Tatsache, daß die Präzipitationsreaktion empfindlicher ist als die Blutsenkungsgeschwindigkeit, eher positiv wird, sich aber auch schneller wieder zurückbildet. Unter Cortisontherapie wird die Reaktion negativ. Vorläufig sollte die Methode der Klinik vorbehalten bleiben, bis größere Erfahrungen gesammelt worden sind. In Deutschland berichteten kürzlich aus der Freiburger Klinik *W. Müller* (Zschr. Rheumaforschg., 15 [1956], S. 31) und zusammen mit *H. J. Kähler* (Dtsch. med. Wschr., 81 [1956], S. 1410) über eigene Erfahrungen mit dem CRP-Nachweis bei 327 Patienten und 23 Gesunden.

Prof. Dr. med. *A. Störmer,* Chefarzt der med. Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing, Kölner Platz 1.

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Lungentuberkulose

von KURT SCHLAPPER

In seiner Arbeit: **Der Wandel in der Behandlung der Lungentuberkulose** berichtet Lydtin über die Fortschritte der letzten Jahre bezüglich der chirurgischen und der chemischen bzw. antibiotischen Therapie an Hand sehr instruktiver Beispiele. Mit Recht beleuchtet er das ganze Problem auch von der hygienischen Seite, wenn er sagt, daß die Tbk. heute weniger zum Tode als zu langdauernder Invalidität führt. Ganz besonders weist er auf die Gefahr der alten, chronisch-kavernösen, meist doppelseitigen Tuberkulösen hin, die sich zwar auf Chemotherapie gut erholen, an Gewicht zunehmen, den quälenden Husten und Auswurf verlieren, denen wir die schrecklichen Folgen der chronischen Kehlkopftbk. ersparen können, die aber ihre Bazillen nicht verlieren: Sehr instruktiv sind die Zahlen der Stuttgarter Tbk.-Fürsorgestelle, wo 1920 auf einen Todesfall 3, heute jedoch 18 bekannte Offentuberkulöse kommen.

In der **Klimabehandlung der Tbk.** betont Arold die bereits von den alten Therapeuten vertretene Ansicht, daß es kein Tbk.-Heilklima, sondern nur ein dem jeweiligen Tuberkulösen angepaßtes Klima gibt, dessen Auswirkungen wir uns auch heute trotz chirurgischer und chemischer Behandlung zunutze machen sollen.

Tyrell stellt 2 Gruppen von Kranken mit sonst gleicher Therapie gegenüber, von denen die Hälfte gleichzeitig mit **Bettruhe** behandelt wurde, während der Rest sich nach Belieben bewegen konnte. Er fand keine wesentlichen Unterschiede im Ergebnis und steht damit in großem Gegensatz zu den Erfahrungen der Holländer, welche die Bettruhe als die Grundlage der gesamten Tbk.-Therapie betrachten *(Griep).* Die internationale Union zur Bekämpfung der Tuberkulose hat auf ihrer Sitzung in Paris einmütig festgestellt, daß die stationäre Tbk.-Behandlung unbedingt der ambulanten vorzuziehen ist.

Auf dem Kongreß der Chest Physicians in Köln fand die **Chemotherapie** einen breiten Raum. Hirsch weist auf die **Gefahr der Rezidive** hin. Die Virulenz gegen Meerschweinchen ist bei INH-resistenten TB geringer, aus diesem Grunde ist eine Langzeitbehandlung zu verantworten, die ihrerseits wieder die Rezidive verhindert. Insofern sei INH als Prophylaktikum zu betrachten. Zur Langzeitbehandlung empfiehlt er besonders Tebafen (INH + Nikotinaldehyd — Thiosemikarbazon). Domagk führt in seinem Vortrag aus, daß die Behandlung der Tbk. konservativer geworden ist und die **Tuberkulostatika** auch bei chirurgischer Therapie vorher und nachher eine wichtige Rolle spielen. Für INH schlägt er eine Dosis von 5—7,5 mg/kg vor. Wenn auch INH-Resistenz kein Grund zur Besorgnis ist, so ist doch Kombination mit Thiosemikarbazon (Nicoteben) zu empfehlen, oder INH alternierend mit Conteben *(Klee).* Gleichzeitige Resistenz gegen INH und Thiosemikarbazon sei selten. Das Ziel unserer Behandlung muß sein, die Tbk. früher und wirkungsvoller als bisher zu behandeln, damit aus der geschlossenen keine offene Tbk. wird. Zur Erreichung dieses Ideals bedarf es der Intensivierung der Diagnostik bzw. Erfassung durch die Fürsorgestellen.

Die Prophylaxe (BCG) kann nach Domagk wohl gegen geringgradige, nicht aber gegen massive Infektionen schützen, auch die Bedeutung der bovinen TB wird unterstrichen. Die einzige Möglichkeit der Ausrottung der Tbk. ist die optimal kombinierte, stationäre Behandlung so lange, bis keine TB mehr ausgeschieden werden. (Da sich die TB nach intensiver Chemotherapie häufig dem Nachweis entziehen, muß diese Entscheidung nach dem klinischen, insbesondere röntgenologischen Bilde getroffen werden. Ref.)

Köster sowie Renovanz und Tiburtius berichten über günstige Erfolge mit dem **Kombinationspräparat Nicoteben** und heben den späten Eintritt der Resistenz hervor.

Bernard, Paris, tritt für **kombinierte Langzeitbehandlung** ein, bezeichnet 1½ Jahre als die kürzeste Zeit, andernfalls Gefahr der Rezidive.

Nach Heilmeyer ist eine **routinemäßige Langzeitbehandlung** mit INH allein noch nicht zu verantworten, außer bei Asylierungsfällen. Bei Meerschweinchen laufen Resistenzgrad, Virulenzminderung und Zunahme der Katalase weitgehend parallel. Katalase = aktive, resistente TB können gegenüber Meerschweinchen vollvirulent sein, sind aber bei hohen Resistenzgraden selten. Wichtig für den Menschen sind die Infektiosität der resistenten TB und der klinische Verlauf der von ihnen erzeugten Tbk. Neue Infektionen mit resistenten TB sind nur vereinzelt beobachtet worden.

Düggeli empfiehlt eine **Kombination von Pyrazinamid mit INH,** da das erstere bei hoher H-Ionenkonzentration (also im sauren Bereich) optimal wirkt, während INH von P_H-Werten unabhängig ist. Dadurch erklärt er die günstige Wirkung besonders

in sauren Nekrosebezirken. Er wendet neben der sonstigen SM + PAS- oder INH- + PAS-Kombination Pyrazinamid bevorzugt bei Kranken mit käsig-zerfallenden Herden an. Eine routinemäßige Verabfolgung von Pyrazinamid ist wegen der häufig beobachteten Leberschädigungen nicht zu verantworten.

Steinhäuser konnte die Ergebnisse der Chemotherapie durch **Langzeitbehandlung** (bis 200 g INH bei 5 mg/kg) wesentlich verbessern und tritt insbesondere für eine Verbindung der Chemotherapie mit Kollapsbehandlung in geeigneten Fällen ein.

Jenkin bevorzugt die **intrakavitäre antibiotische Behandlung** mit gleichzeitiger Kavernensaugdrainage.

Duerr und Black haben **Sammelsputum** von chemisch behandelten Kranken untersucht und konnten bei 24stündigen Sputumproben wesentlich mehr positive Kulturergebnisse erzeugen als bei 48stündigen. Bei mehr als 2- und weniger als 6monatiger Behandlung stellten sie eine erhebliche Wachstumsverminderung fest, dagegen nicht bei den mehr als 6 Monate lang Behandelten. SM- bzw. PAS-resistente Keime zeigten keine oder nur geringe, INH-resisente geringe, die gegen alle 3 empfindlichen Keime dagegen die ausgeprägteste Wachstumsverminderung. PAS wies die stärkste, INH eine mäßige, SM eine geringe oder gar keine Wachstumsverminderung auf.

Jaccard und Becht konnten **Streptothenat** höher dosieren als SM, ohne schädliche Nebenwirkungen zu beobachten.

Alix fand **Rückfälle** (Wiedererkrankung im alten Krankheitsgebiet) und **Rezidive** (frische Herdbildung in bisher gesunden Partien) in 8,6 bzw. 3,2%. Aus diesem Grunde wird Langzeitbehandlung (8—12 Monate) und Kombination mit chirurgischen Maßnahmen empfohlen.

W. Schmidt versucht an Hand von Phagozytoseversuchen und der Neufeldschen Bakteriotropinversuche, des Komplementbildungsversuchs und der Meinecke-Flockungsreaktion zu klären, inwieweit sich die beim Heilungsvorgang des tbk. Organismus wirksame **Immunität** unter der Einwirkung der neuen Mittel ändert. Die beiden letzten Methoden ergeben keine verwertbaren Ergebnisse, dagegen zeigen die Phagozytoseversuche, daß PAS und SM die Phag. in vitro, INH und Conteben dagegen in vivo steigern. Nach diesen Versuchen müßten die neuen chemischen Mittel in der Lage sein, die natürliche zelluläre Abwehr des tbk. Organismus günstig zu beeinflussen.

Patsek konnte durch eine richtig geleitete Chemotherapie die bei Tbk. häufig beobachtete **Dysregulation des Kreislaufs** ordnen. Nach seinen Untersuchungen hält er die zentrale Genese dieser Störungen für gefestigt und die entstörende Wirkung der Chemotherapeutika auf die nervöse Zentrale für bestätigt. (Diese Erscheinungen wurden bislang als tuberkulotoxisch und die Wirkung der chemischen Mittel als Entgiftung aufgefaßt. Ref.)

Trendelenburg schreibt über die **Virulenzminderung INH-resistenter TB.** Die Beobachtung, daß ein mit INH-resistenten TB infiziertes Meerschweinchen nicht erkrankt, legt die Versuchung nahe, beim Menschen ähnliche Überlegungen anzustellen. Tanner sah dagegen beim Menschen **durch INH-resistente Keime hervorgerufene Primärtbk.**, die im Verlauf gegenüber einer Erkrankung mit nicht resistenten Keimen keinen Unterschied aufweisen. Auch Tertiärtbk. sehen wir bei INH-resistenten oder nicht resistenten Bazillen in gleicher Weise verlaufen. In praxi müssen also INH-resistente und nicht resistente TB als identisch betrachtet werden.

Hartwig berichtet über **Störungen im K-Haushalt bei PAS-Infusionen.** Durch die erhöhte Zufuhr von Na-Ionen kommt es zu Verschiebungen im K-Haushalt, die sich in durch EKG nachweisbaren Störungen kardialer Natur bemerkbar machen. H. empfiehlt daher bei älteren Menschen mit Herz- oder Leberschädigungen eine zusätzliche Behandlung mit K-Ionen und eine K-angereicherte (laktovegetabile) Kost.

Hartwig und Seitz konnten durch Papierelektrophorese und im Dialyseverfahren nachweisen, daß die **Tuberkulostatika** weder in vivo noch in vitro eine biologisch echte Bindung mit den **Serumproteinen** eingehen.

Verschiedene Arbeiten befassen sich mit der Wirkung der sog. Kombinationspräparate. Neben negativen Stimmen gibt es auch solche, die der Kombination verschiedener Stoffe den Vorzug geben. Nach den Beobachtungen von Schaub ist die Wirkung z. B. von **Dipasic** nur auf den INH-Anteil zurückzuführen, da der geringe PAS-Anteil nicht genügend angreift. Der gleichen Ansicht ist Schmiedel, auch Bünger u. a. kommen zum gleichen Ergebnis. Meyer u. a. weisen eine besonders gute Verträglichkeit und Resorption von **Benzacyl** nach.

Husen macht auf die **Unverträglichkeit des Nicoteben** (INH + Thiosemikarbazon) **bei Genuß von Salzheringen und stark ausgereiftem Käse** aufmerksam, eine Beobachtung, die bereits im Anfang der Contebenbehandlung gemacht wurde.

Schwartz sah bei **Hilusdrüsentbk.** mit INH und PAS oder SM auch bei ambulanter Behandlung gute Erfolge. Die Ergebnisse waren so eindeutig, daß eine tuberkulostatische Therapie bei intrathorakaler Lymphknotenerkrankung zur diagnostischen Klärung vorgeschlagen wird.

Brecke berichtet über gute Erfolge mit der **Kombination von Pyrazinamid und INH.** Er hält sie für die zur Zeit wirksamste Waffe gegen die Tbk., betont aber die vorhandene Gefahr, die insbesondere in Leberschäden zum Ausdruck kommen kann. Er hält einen wohlüberlegten, kurzdauernden Einsatz z. B. zur Verhütung prä- und postoperativer Streuungen sowie bei unmittelbarer Lebensgefahr für angebracht. Gelingt eine solche Stoßtherapie nicht, wendet er INH-PAS oder SM an.

Allison wandte **Pyrazinamid mit INH** in geringer Dosis für die Dauer von höchstens 8 Monaten an und sah bessere Erfolge als bei der mit PAS-SM behandelten' Kontrollgruppe. Nach den 8 Monaten behandelt er weiter mit INH-PAS oder PAS-SM.

Über die Behandlung mit **Cycloserin** sind in der gesamten Literatur verschiedene Arbeiten erschienen, deren Ergebnisse sich auf folgende Zusammenfassung bringen lassen: C. hat eine deutlich antibiotische Wirkung besonders bei akuten, nicht vorbehandelten Lgtbk. Das Sputum wurde negativ, es traten nicht nur Gewichtszunahme und Temperaturrückgang, sondern auch Besserung des Röntgenbildes ein. Auch bei solchen Kranken, die auf sonstige Tuberkulostatika nicht reagiert hatten, konnten häufig Erfolge gesehen werden. Bei ununterbrochener Verordnung von 20 bis 25 mg/kg täglich wurden nur bei wenigen Kranken mit Psychosen und Epilepsie Nebenerscheinungen (Erregungszustände) beobachtet. Eine Resistenz gegenüber C. konnte bislang noch nicht nachgewiesen werden. Die Bestrebungen gehen dahin, durch Kombination von C. mit andern Mitteln die Toxizität des C. herabzusetzen und gleichzeitig die Resistenz der anderen Medikamente zu verhindern.

Über die **chirurgische Behandlung** zeigt die Literatur nichts prinzipiell Neues, jedoch viele wichtige Beobachtungen.

Miethner hat weder durch prophylaktische noch durch therapeutische Anwendung von Antihistaminpräparaten die **Exsudatbildung nach Kaustiken** beeinflussen können. Die geringe Anzahl von Exsudaten ist wohl durch die heute allgemein übliche geringe Ausdehnung der Thorakokaustik zu erklären.

Gucei behandelt Kavernen des Unter- und Mittellappens mit **Phrenikusexhairese** (nicht temporäre Ausschaltung) und einem **Pneumoperitoneum,** das er mit Überdruck bis zum Zwerchfellstand in Klavikulahöhe (! Ref.) füllt. Er behauptet, mit dieser heroischen Methode, die 20 Monate dauert, 100% Erfolg zu haben. Trotz der enormen Verlagerungen bestehen angeblich keine „besonderen Beschwerden" (? Ref.).

Grimminger hat durch **endobronchiale Behandlung der Lymphknotenperforationen** die irreversible Atelektase verhüten können.

Eule beschreibt **Pseudokavernen nach Lungenteilresektionen.** Nach der Verklebung der peripheren Lungenwundränder wird die Luftfüllung des Hohlraums durch Insuffizienz feinster Bronchialverzweigungen unterhalten, während die Luftresorption noch nicht recht in Gang gekommen ist. Die umgebende Verschattung könnte durch partielle Atelektase oder durch traumatisch-entzündliche Veränderungen bedingt sein.

Auerswald und Wenzl beobachteten nach Pneumektomien als postoperative Komplikation das Auftreten eines **„präödematösen pulmonalen Zustandes"**, dessen Entstehung auf kolloid-osmotische Faktoren zurückzuführen ist. Untersuchungen des Eiweiß- und Flüssigkeitshaushaltes ergaben eine deutliche Verminderung der zirkulierenden Albuminmenge infolge des intrathorakalen Eiweißverlustes. Durch rechtzeitige Zufuhr von 10—30 g homologen Albumins i.v. konnten sie das drohende Lungenödem schlagartig beseitigen.

W. Brunner berichtet über einen Fall von **tbk. Perikarditis nach Pneumektomie** ohne Eröffnung des Perikards. Der bedrohliche Zustand konnte durch Perikardpunktion beseitigt werden, die sich später entwickelnde konstruktive Perikarditis machte eine Perikardektomie erforderlich — Heilung.

Gründel konnte bei Nachuntersuchungen zeigen, daß bei der **Plastik** der **Myokard- und Kreislaufschaden** sehr hoch und irreversibel ist, bei der Pneumolyse nach Aufgehen die krankhaften Befunde abklingen und bei der Pneumektomie ohne plastische Einengung keine wesentlichen krankhaften Veränderungen feststellbar sind.

Gleiche Ergebnisse zeigen die Untersuchungen von Hoppe.

Einen sehr lehrreichen **Beitrag zur Morphologie der Kollapslunge** liefert Reitter. An Hand von 43 Resektionspräparaten von unter Kollaps stehenden Lungen weist er nach, daß häufig nicht nur das erkrankte, sondern auch gesundes Lungengewebe verödet war. Mit Recht fordert er eine sorgfältige und enge Indikation zur Kollapsbehandlung. Von großem Interesse ist es, daß er in 72% aus resezierten Präparaten TB züchten konnte, trotz intensiver prä- und postoperativer Behandlung mit INH und PAS. Nach Medlar wurden **in Resektionspräparaten nur 18% TB** gezüchtet. Wusch man aber die bakteriostatischen Mittel aus, so stieg die Ausbeute auf 62%!

Meyer u. a. konnten **in 40 von 51 Resektionspräparaten virulente TB** nachweisen trotz intensiver Chemotherapie. Er tritt für Resektion ein, falls nicht nach 6 Monaten antibiotischer Behandlung eine vollständige Rückbildung der tbk. Herde eingetreten ist. Zu ähnlichen Beobachtungen kommen Johnson und Sager.

Löhr und Scholtze haben die Indikationsstellung zu den verschiedenen Verfahren der Lungenresektionen mit der selektiven **Lungenangiographie** herausgearbeitet. Es ist auf diese Weise möglich, eine reversible von einer irreversiblen Atelektase zu unterscheiden und die Funktionsschädigung des Lungenparenchyms zur Festlegung der Resektionsgrenze zu erkennen.

Rink schlägt vor, entweder radikal zu operieren oder so lange präoperativ chemisch zu behandeln, bis die zurückbleibenden Herde weitgehend ausgeheilt sind. Nach seiner Erfahrung kommt es bei dem Erfolg der chirurgischen Behandlung bezüglich späterer Rezidive weniger auf die eingetretene TB-Resistenz als auf die zurückgebliebene Tbk. an.

Ehrle unterstreicht die schon bestehende Forderung, **vor Pneuanlage eine Bronchoskopie** durchzuführen, um eine eventuell bestehende Bronchialschleimhauttbk. ausschließen zu können, die eine absolute Gegenindikation zu Pneubehandlung ist.

Während Roloff noch 1948 feststellen konnte, daß sich die Symptome der ausgeprägten Lungentuberkulose nicht geändert haben, solange es ein Wissen um diese Krankheit gibt, erleben wir durch die seit 1948 in immer größerem Umfang angewandte Chemotherapie — eine offensichtliche **Pathomorphose** auch **des klinischen Bildes.**

Bopp hat seine eigenen Beobachtungen durch Umfrage bei 30 Heilstättenärzten untermauert und kommt zu folgenden Ergebnissen: Die Primärtbk. wurde nicht vermehrt beobachtet. Frühinfiltrate mit und ohne Einschmelzung werden durch konsequent und genügend lange durchgeführte tuberkulostatische Therapie mit Sanatoriumskur im allgemeinen geheilt, die Gefahr besteht in zu frühem Kurabbruch, da das subjektive Wohlbefinden eine Ausheilung vortäuscht, die noch nicht vorhanden ist. Bei den hämatogenen und bronchogenen Streuungen ist der therapeutische Erfolg besonders deutlich, der oft nach kurzer Zeit zu einem radikalen Umschwung des Krankheitsbildes führt. Die Heilung der Kavernen in großer Zahl wird immer wieder beschrieben, besonders in Form der sog. offenen Kavernenausheilung, d. h. der Hohlraum bleibt erhalten, die Kavernenwand kleidet sich mit normalem Bindegewebe aus. Ref. hält den Weg der kombinierten chemischen und chirurgischen Therapie für sicherer. Die Tuberkulome haben an Zahl sicherlich zugenommen. Wenn auch die verbesserte Röntgendiagnostik eine gehäufte Beobachtung zuläßt, so ist hier sicherlich eine Gestaltsänderung vorhanden. Bei den chronischen Tuberkulosen sind es besonders die subjektiven Zeichen, die eine deutliche Veränderung erfahren haben. Da eine Progredienz, bronchogene und hämatogene Streuungen vermieden werden, ergibt sich das nur langsam verlaufende chronische Bild. Hämoptoen, die früher häufiger dem Leiden ein dramatisches Ende setzten, werden heute nur noch selten beobachtet.

Perry macht auf die **Gefahren der Bronchographie bei Lungentbk.** aufmerksam. Er hat Fälle beobachtet, bei denen nach Kontrastfüllung plötzlich TB ausgeschieden werden, und solche, bei denen es zu tbk. Bronchopneumonien kam.

Hamilton u. a. beschreiben eine massive **Blutung während der Bronchoskopie.** Da die Blutungsquelle nicht sichtbar gemacht werden konnte, mußte Pulmektomie angeschlossen werden.

Juhl u. a. stellen den Wert und die Gefahrlosigkeit der **Tomographie** gegenüber der Bronchographie heraus. Man muß den Autoren beipflichten, aber dagegen halten, daß man in Zweifelsfällen ohne die Bronchographie nicht auskommt.

Petrányi zeigt an 3 Einzelfällen, wie man durch sinnvolle Kombination von Tomographie, Rö-Aufnahme in verschiedenen Ebenen, Bronchoskopie und -graphie und diagnostischem Pneu extrapulmonal-endothorakal gelegene, **schwer diagnostizierbare Prozesse** klären und einer erfolgreichen Operation zuführen kann.

Leszler geht der erstmals von *Gräff* und *Küpferle* aufgestellten Frage nach, wie weit man im **Rö-Bild** den anatomisch-pathologischen Prozeß erkennen kann. Er betont, daß z. B. zwischen dem entzündlichen Exsudat und der Atelektase keine Schattendifferenz besteht. In fleckigen homogenen Infiltraten können im Resorptionsstadium helle lufthaltige Gebiete sichtbar werden, die von Kavernen nur mit Buckyblende oder Tomographie unterschieden werden können. Auch die Spezifität kann nur durch Rö nicht entschieden werden. Er betont mit Nachdruck, daß ein Röntgenbild niemals allein bewertet werden kann.

Behrens berichtet über **Späteinschmelzung von Kalkherden.** Insbesondere die multiplen sog. *Simon*schen Herde sind selten so vollständig verkalkt, daß eine beständige, latente Aktivität ausgeschlossen werden kann.

Overzier konnte durch mehrfach wiederholte **Kurzinhalationen** mit einer 1,25%-Oxyäthyl-Octylphenyl-Formaldehydlösung als Oberflächenentspanner mit Zusatz von Glyzerin und Natriumkarbonat das Bronchialsekret merklich fördern und auf diese Weise eine wesentlich vermehrte Bazillenausbeute erreichen.

Scheffler versucht, durch Auswertung von 400 papierelektrophoretischen Bestimmungen Klarheit darüber zu erhalten, ob mit Hilfe des **Pherogramms** bezüglich **Aktivitätsdiagnose oder Prognose** Fortschritte gegenüber den bislang gebräuchlichen Kriterien der BKS, Temperatur, Rö-Bild, Blutbild und Sputum zu erreichen sind. Seine Erfahrungen sind negativ. Auch die Arbeiten von Gilliland u. a. sowie Koulumies u. a. kommen zu dem gleichen Ergebnis.

Wendler und Ewert betrachten ihre Ergebnisse optimistischer, warnen aber auch vor einer Überbewertung. Nach Ansicht des Ref. dürfte das Ergebnis in keinem Verhältnis zur aufgewandten Mühe stehen.

Riemer betont die offensichtlichen **Vorteile der Schirmbildaufnahme** gegenüber der Durchleuchtung in der Fürsorgestelle, während Gebauer den großen **Wert der transversalen Schichtaufnahmen** herausstellt. Die eigentlichen diagnostischen Aufgaben erstrecken sich auf die Erfassung der bei vertikaler Schichtung schlecht zugänglichen Thoraxabschnitte, d. h. der Bezirke hinter dem Sternum, dem Herzen und neben der Wirbelsäule. Natürlich kommt sie nur in Verbindung mit der Übersichts- und vertikalen Schichtaufnahme zur Anwendung. Zur Zeit wird es nicht sehr viele Ärzte geben, die eine transversale Schicht richtig lesen können, da hierzu eine große Erfahrung unbedingte Voraussetzung ist.

Hornykiewytsch betont die Notwendigkeit und Nützlichkeit der **Strukturanalyse der Gefäße** im Rahmen der Lungendiagnostik. An Hand von sehr lehrreichen Aufnahmen zeigt er überzeugend, wie die strukturanalytische Betrachtungsweise zur Vertiefung der Diagnostik beitragen kann. Chantraine bringt ein neues **Einstellgerät für Lungenspitzenaufnahmen.** Da die Lungenspitze sich dabei sehr groß projiziert, kommen die Veränderungen naturgemäß auch deutlicher heraus.

Galy u. a. beschreiben die **Pathologie der Silikose** mit Sektionsberichten und machen besonders auf die im 3. Stadium auftretende, komplizierende Tbk. aufmerksam. Worth und Heinz berichten über das gleiche Thema. Auch bei schweren Erkrankungsformen konnten sie mit antibiotischer Therapie durch Verminderung oder Beseitigung der entzündlich-toxischen Erscheinungen wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens und gegebenenfalls Stationierung des Befundes erzielen.

Van Erpecum konnte nachweisen, daß Lungenkranke mit **chronischer eosinophiler Bronchitis** statistisch nachweisbar häufiger an einer unspezifischen bakteriellen Komplikation erkranken als solche ohne eosinophiles Sputum. Scherrer konnte an großer Zahl manifeste **respiratorische Insuffizienzen** gerade bei den Kranken nachweisen, die neben ihrer Tbk. an einer spastischen (eosinophilen) Bronchitis litten.

Buckingham u. a. haben in ihrem Tbk.-Krankenhaus bei **Leberbiopsien** folgende, praktisch wertvolle Befunde feststellen können: Eine hämatogene Aussaat wird auch bei Fehlen der klinischen Merkmale der Miliartbk. erkannt. Eine Leberaussaat ist nicht unbedingt beweisend für eine generalisierte Miliartbk., ist aber für die Prognose und Therapie der Lungentbk. von großer Bedeutung. Der Grad des bioptisch festgestellten Leberschadens spiegelt die allgemeine Toxizität wider. Gleichzeitig bestehende Begleitkrankheiten, z. B. Zirrhose oder Hepatitis, werden festgestellt. Das Ausmaß einer Amyloidablagerung kann genauer abgeschätzt werden als mit der Kongorotprobe.

Pfaffenberg weist auf die starke **Verbreitung der Lungentuberkulose unter Großstadtdiabetikern** hin und fordert mit Recht, jeden Diabetiker halbjährlich, den arbeitsfähig gewordenen mit

inaktiver Tbk. noch häufiger einer Röntgenkontrolle zu unterziehen. Im übrigen konnte er bei seiner großen Erfahrung im Tbk.-Ablauf keinen Verlaufsunterschied zwischen der Gruppe mit primärem und der mit sekundärem Diabetes feststellen. In der Hälfte der Fälle wurde die Tuberkulose durch den Diabetes verschlechtert. Die zeitliche Aufeinanderfolge von Diabetes und Tbk. hatte jedoch auf die Prognose keinen sichtbaren Einfluß.

Koslowski und Malik fanden bei Sektionen in 10% ein **Cor pulmonale.** Im Vergleich mit den Fällen vor der Chemotherapie wurden nur in etwa 50% degenerative Veränderungen an der Herzmuskulatur, aber wesentlich mehr Kreislaufstörungen gefunden (wohl Folge der längeren Krankheitsdauer). Auffällig waren kleinere Blutextravasate, die die Autoren mit der INH-Therapie in Verbindung bringen.

Steinmann weist nach, daß die sog. unspezifische **Begleitbronchitis bei Lungentbk.** in Wirklichkeit doch spezifisch ist. Die Arbeit stützt sich auf histologische Untersuchungen. Das frühere Ausschließungsverhältnis **Asthma**—Tbk. besteht nicht mehr, so muß diese Komplikation häufig mitbehandelt werden, ebenso das **Emphysem** und die lästige chronische Bronchitis.

Kohlrausch schreibt hierzu eine sehr eingehende Arbeit über die **Behandlung mit Atemgymnastik und Bindegewebsmassage.** Diese Behandlungsart ist besonders wichtig, weil man so eine wirkliche Besserung bzw. Heilung erreicht und weil der Kranke sich nur zu leicht an hustenstillende Medikamente gewöhnt.

Sehm teilt einen Fall von **rezidivierendem Spontanpneu** mit, der unter Überdruck durch Platzen der Pleura pulmonalis über einem in Hilusnähe entstandenen interstitiellen Emphysem verursacht wurde. Häufig handelt es sich um Rupturen von Narbenblasen oder Zysten.

Die selten beobachtete **Bronchitis fibrinosa pseudomembranacea** kann nach Pilgerstorfer durch Cortison bzw. ACTH schlagartig beseitigt werden.

Lawonn konnte durch synoptische **Auswertung des Hämomyelogramms** zeigen, daß das Markorgan bei chronischen Infekten, wie z. B. Lgtbk., als Ganzes reagiert und daß ein komplizierender Langzeitdiabetes den Markschaden verstärken bzw. früher erkennbar machen kann.

Kraus und Kleinfelder haben 30 Fälle von **Pneumektomierten** ½—1 Jahr nach dem Eingriff bezüglich des **Magens** untersucht. Unter Anführung eines autoptisch gesicherten Falles und mit Hilfe eines Pneumoperitoneums kamen sie zu dem Ergebnis, daß nicht eine Perigastritis im Fundusbereich als Ursache für die Lageveränderung des Magens bei Hochstand des li. Zwerchfelles anzusprechen ist, sondern die abdominellen Druckverhältnisse.

Steel und Johnston zeigen das in letzter Zeit häufiger beobachtete **Ulkus bei Lungenkranken auf.** Die Behandlungserfolge waren bei Gastrektomie besser als bei interner Behandlung.

Myers u. a. beobachten die **Berufsinfektionen mehrerer Schwesternschulen** seit 1920. Nach ihren Erfahrungen ist das wichtigste zur Vermeidung späterer Erkrankungen die Anwendung der Tuberkulinreaktion und die regelmäßige röntgenologische Überwachung.

Bertram stellt fest, daß 80% aller **Pleuritiden** tuberkulöser Natur sind und 30% in den ersten 5 Jahren an aktiver Tbk. erkranken. Er fordert daher Meldepflicht für die Pleuritis schlechthin (nicht nur für die tbk.), um so wertvolle Zeit für prophylaktische und fürsorgerische Maßnahmen zu treffen.

Amazon fand bei der Durchuntersuchung von 10 000 nicht ausgewählten Krankenhauspatienten in 6,8% eine bisher **unerkannte aktive Lungentbk.,** besonders häufig bei Menschen über 50 Jahren.

Verschiedene Arbeiten befassen sich mit der **Prophylaxe der Tbk. mit INH.** Nach Bartmann haben die bisherigen Arbeiten die Chemoprophylaxe und Dauerheilung der experimentellen Tbk. wohl in den Bereich der Möglichkeit gerückt, verallgemeinernde Schlüsse dürfen aber erst dann gezogen werden, wenn diese Versuche mit hochvirulenten Stämmen durchgeführt wurden und ein Erfolg mindestens bei der überwiegenden Mehrzahl der Tiere beobachtet werden konnte.

Knappe konnte an großer Zahl den Nachweis bringen, daß auch jetzt noch 10% aller Tuberkulösen mit dem Typus bovinus infiziert werden und daß folglich die **Ausmerzung tuberkulinpositiver Rinder** unter Einsatz erheblicher öffentlicher Mittel fortgesetzt werden muß.

Will betont den Wert der **„Tuberkulosemasken“,** die, den älteren Ärzten wohlbekannt, in letzter Zeit nicht genügend beachtet werden, insbesondere bei unklaren Magen-Darm-Beschwerden.

Differentialdiagnostische Kriterien zwischen **Hodgkinscher Krankheit und Tbk** werden von Trummert und Engels herausgestellt; vor allem wird die **Lungen**beteiligung bei Lymphogranulomatose und die Vergesellschaftung dieser Krankheit mit Tbk eingehend erörtert.

Einen sehr lehrreichen Beitrag zur **Differentialdiagnose des Mediastinums** liefern Lees und Fox. Es ist zu klären: 1. Im vorderen ob. Mediastinum: Struma, Teratom, Thymusgeschwulst, bronchogene Zysten, Nebenschilddrüsenadenom, Lymphom (Hodgkin), Myxom, Lipom, Fibrom, Aneurysma des Aortenbogens, Hämangiom, Lymphangiom, Chondrom, Thymuszyste, Rabdomyosarkom. 2. Im unteren vorderen Med.: Perikardsystem, Zwerchfellhernie (Foramen Morgagni), Plasmazellenmyelom. 3. Im hinteren Med.: Neurofibrom, Ganglioneurom, Sympathikoblastom, Fibrosarkom, Lymphom (Hodgkin) Struma, Ösophaguserkrankungen, Zwerchfellhernie, Aneurysma, Xanthofibrome, gastroenterale Zysten, paravertebraler Abszeß, Myxome, Paragangliome. 20% der Pat. sind symptomfrei! Zur Diagnostik sind neben Rö-Aufnahme Angiokardiographie, Bronchoskopie und -graphie, radioaktive Isotopen, Probepunktion, Pneu, Pneumoperitoneum und Probethorakotomie anzuwenden.

Springer u. a. untersuchten 20 **operierte intrathorakale Rundherde** nach der Operation histologisch. Sie fanden je 1 abgekapseltes Empyem, benignes Mesotheliom, Thymuszyste, Teratom. Perikardzyste, je 2 Adenokarzinome bzw. Metastasen, 6 primäre Ca., 2 primäre Sarkome und 3 tbk. Granulome. Die richtige Diagnose wurde meist postoperativ gestellt.

Di Matteo berichtet über die **schlechte Prognose der Lungentbk. bei gleichzeitigem angeborenem Vitium,** besonders bei Pulmonalstenose wegen der konsekutiven schlechten Durchblutung der Lunge. Bei nicht zu schlechtem Allgemeinzustand und nicht zu großer Ausdehnung der Tbk. wird vorherige operative Behandlung des Vitiums empfohlen.

Maassen und Opderbecke haben die von *Rehn* empfohlene **Prothrombinbestimmung bei postoperativer Emboliegefährdung** an 102 Thoraxoperierten geprüft. Eine Emboliegefährdung konnte nicht erkannt werden.

Birkhäuser konnte bei Patienten mit schwerer **depressiver Gemütsveränderung** keine Reaktivierung vorbestehender, tbk. Lungenprozesse feststellen.

Gattner-Pönitz berichtet über wiederholt auftretende **Atelektasen auf allergischer Grundlage.** In Anlehnung an die „Rhinitis vasomotorica“ wird die Bezeichnung „Bronchitis vasomotorica“ vorgeschlagen. Als Allergen kommen Hausstaub, Schimmelpilze, Bettfedern oder ähnliches in Frage.

Schrifttum: Aguet, F. u. Favez, G.: Schweiz. Zschr. Tbc., 13 (1956), S. 498—514. — Allison, T.: Amer. Rev. Tbc., 74 (1956), 3, S. 400—409. — Alix y Alix, J.: Bull. Union, internat. tbc., Paris, 25 (1955), S. 249—262. — Amazon, P., Gluckman, E. C.: Dis. Chest, 30 (1956), Nr. 2. — Amelung, W.: Medizinische (1956), 14, S. 496—501. — Arkless, H. A., Chodoff, R. J.: Dis. Chest, 30 (1956), Nr. 3. — Arold, C.: Dtsch. med. J., 7 (1956), 18, S. 692—694. — Auerswald, W. u. Wenzl, M.: Thoraxchir., 4 (1956), 4, S. 304—308. — Balogh, A. u. Braun, I.: Beitr. Klin. Tbk., 115 (1956), S. 480—490. — Bánát, I., Kristóf, S., Silló, F. u. Zádor, A.: Orv. Hétil (1956), S. 39—43. — Ban, B.: Amer. Rev. Tbc., 72 (1955), S. 71—90. — Barcley, W. R.: Amer. Rev. Tbc., 72 (1955), S. 236—241. — Barth, L.: u. Kießling, J.: Zschr. Laryng., 35 (1956), 7, S. 429—436. — Bartmann, K.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 50, S. 2058—2061. — Bauer, U.: Zschr. Tbk., 108 (1956), 3—4, S. 129—143. — Baumann, Th.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), 41, S. 1167; Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), 41, S. 1175; Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), 41, S. 1165. — Bayer, F. u. Wüst, G.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), 50, S. 1724 bis 1726. — Behrendt, H.: Tbk.arzt, 10 (1956), H. 9, S. 530—533. — Benlans, R. G.: Brit. J. Tbc. (1955), S. 152—158. — Bertram, W.: Medizinische (1956), 24, S. 893. — Birkhäuser, H.: Praxis, 45 (1956), 46, S. 1070—1071; Schweiz. Zschr. Tbk., 13 (1956), 5, S. 395—406. — Blasi, A. u. Catena, E.: Tbk.arzt, 10 (1956), 11, S. 665—669. — Bopp, K. Ph.: Tbk.arzt, 10 (1956), 10, S. 589—597. — Brecke, F. u. Wentz, D.: Tbk.arzt, 10 (1956), 8, S. 465—473. — Brunner, W.: Schweiz. medizinische Wochenschrift, 86 (1956), 43, S. 1219. — Bünger, P., Lass, A. u. Rogall, E.: Arzneimittel-Forsch. (1956), 6, S. 677—678. — Buckingham, W. B., Turner, G. C., Knapp, W. B., Young, Q. D. u. Schaffner, F.: Dis. Chest, 29 (1956), 6, S. 675. — Cameron, A. H.: Thorax, 11 (1956), 2, S. 105. — Chantraine, H.: Röntgen-Laborat. Praxis, 6 (1953), H. 2. — Kuo-York Chynn u. Sante, L. R.: Amer. J. Roentgenol., 75, Nr. 4, S. 779—784. — Corpe, R. F., M. D., Shek, F. C. C. P. J. L., M. D., Cope, F. C. C. P. a. J. A., M. D.: Dis. Chest, 30 (1956), Nr. 2. — Crofton, J., French, E. B. u. Sandler, A.: Tubercle, 37, Nr. 2, S. 81—88. — Darzins, E. u. Fahr, G.: Dis. Chest, 30 (1956), Nr. 6. — Domagk, G.: Zschr. Tbk., 109 (1956), 3, S. 129. — Düggeli, O.: Schweiz. Zschr. Tbk., 13 (1956), 5, S. 473—482. — Duerr, E. L. u. Black, T. C.: Dis. Chest, 30 (1956), 3, S. 306. — Ehrle, E.: Tbk.arzt, 10 (1956), 12, S. 729—738. — Epstein, I. G., Nair, K. G. S. u. Boyd, L. J.: Dis. Chest, 29 (1956), 3, S. 241. — Erpecum, C. P. van: Schweiz. Zschr. Tbk., 13 (1956), S. 459—463. — Eule, H.: Tbk.arzt, 10 (1956), 8, S. 462—465. — Falk, A. u. Jensen, K.: Amer. Rev. Tbc., 74 (1956), 3, S. 367—375. — Fischer, K.: Dtsch. Gesd.wes. (1956), S. 61—67. — Foley, A. W.: Dis. Chest, March (1956). — Francis, J.: Amer. Rev. Tbc., 73 (1956), 5, S. 748—763. — Freerksen, E.: Beitr. Klin. Tbk., 112 (1954), S. 138. — Friede, K. H.: Medizinische (1956), 31/32, S. 1091 bis 1095. — Furcolow, M. L. u. Brasher, C. A.: Amer. Rev. Tbc., 73 (1956), 5; S. 609—619. — Ganguin, H. G.: Allergie u. Asthma, 2 (1956), S. 88—94. — Gebauer, A.: Dtsch. med. Wschr. (1956), 16, S. 624 u. 634. — Gilliland, I. C., Johnston, R. N., Stadling, P. u. Abdel-Wahab, E. M.: Brit. Med. Bull., 1 (1956), S. 1460. — Gouth, J.: Brit. J. radiol., 29 (1956), 348, S. 641—645. — Grimminger, A.: Tbk.arzt, 10 (1956), 11, S. 670—677. — Grundel, A.: Thoraxchir., 4 (1956), 4, S. 314—327. — Grzybowski, St.: Canad. Med. Ass. J., 75 (1956), S. 493—496. — Gucci, G.: Chir. torac, 8 (1955), S. 402—434. — Hamilton, W. K. u. Walker, S. H.: J. Amer. Med. Ass., 161 (1956), S. 525—526. — Hardy, K. L. u. Samson, P. C.: Amer. Rev. Tbc., 73 (1956), 4, S. 451—471. — Hartwig, H.: Zschr. Tbk., 109 (1956), 3, S. 136—141. — Hartwig, H. u. Seitz, U.: Zschr. Tbk., 109 (1956), 3, S. 142—150. — Haußer, R.: Hippokrates, 27 (1956), 18, S. 578—581. — Hay, D. R.: Thorax, 11 (1956), 3, S. 209. — Hertz, C. W.: Thoraxchir., 4 (1956), 3, S. 252—254. — Heymann, G. u. Eißner, G.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), 5, S. 190—192. — Hoppe, W.: Thoraxchir., 3 (1955), S. 300—318. — Hornykiewytsch, Th.: Medizinische (1956), 41, S. 1451—1454. — Hudgins, P. C.: Amer. Rev. Tbk. (1955), S. 72. — Husen, J. H.: Tbk.arzt, 10 (1956), 11, S. 683—685. — Hyge, V.: Acta tbc. Scand., 32 (1956), 2, S. 89—107. — Jaccard, G., Becht, Th.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956),

30, S. 862—864. — Janschulte, B.: Tbk.arzt, 11 (1957), 1, S. 28—32. — Jarniou, A. P., Durand-Delacre et Garrigou: J. frc. méd. chir. throc., 9 (1955), S. 425—431. — Jarosinski, St.: Polskie arch. med. wewn, 26 (1956), S. 251. — Jenkin, D. J. M.: Dis. Chest (1955), S. 181—186. — Jenny, R. H.: Thoraxchir., 4 (1956), 3, S. 214—221. — Johnson, B. H., Sager, M. S. u. F. J.: Dis. Chest, 30 (1956), Nr. 1. — Jones, P. O., Jenkins, D. E. u. Yin, S. C.: Amer. Rev. Tbc., 74 (1956), 3, S. 417 bis 427. — Juhl, J. H., Alt, W. J. u. Wasserburger, R. H.: Amer. Rev. Tbc., 74 (1956), 3, S. 388—399. — Kapferer, J. M.: Zschr. Aerosol-Forsch., 2 (1956), S. 152 bis 161. — Kendig, I.: Amer. Rev. Tbc., 73 (1956), S. 438—441. — Klemm, E. u. Meißner, G.: Beitr. Klin. Tbk., 115 (1956), 4, S. 303. — Kleinschmidt, H.: Landarzt, 32 (1956), 31, S. 745—749. — Klose, G. u. Mertens, J.: Praxis, 45 (1956), 45, S. 1045—1049. — Knappe, K.: Tbk.arzt, 10 (1956), 12, S. 761—766. — Köster, K.: Beitr. Klin. Tbk., 115 (1956), 6, S. 471—479. — Kohlrausch, W.: Medizinische (1956), 14, S. 492—496. — Koulumies, R. u. Seppälä, K.: Ann. med. int. Fenniae, 45 (1956), Fasc. 1. — Kourilsky, R., Kourilsky, S. u. Thullier, Y.: Sem. hôp., Paris, 32 (1956), Nr. 34. — Kozu, K.: Tohoku, J. Exper. Med., 62 (1955), S. 105—116. — Kozlowski, H. u. Malyk, E.: Gruźlica, 23 (1955), 10, S. 693. — Kraus, R. u. Kleinfelder, H.: Thoraxchir., 4 (1956), 2, S. 168—174. — Kröberg, K. H.: Tbk.arzt, 10 (1956), 11, S. 690—695. — Lauckner, J. R.: Tubercle, 37, Nr. 5, S. 321—326. — Latts, E. M., Bummins, J. F. u .Zieve, L.: Arch. Int. Med., 97 (1956), S. 576—584. — Lawonn, H.: Zschr. inn. Med., 11 (1956), 11, S. 486. — Lees, W. M. u. Fox, R. T.: Surg. Clin. N. America (1956), S. 49—56. — Leszler, A.: Wien. klin. Wschr. (1956), S. 293—296. — Lewis, F. J., Schumway, N. E., Mansur Taufic, Zimmermann, B., Perry, J. F., Cohen, M. u. Ring, D. M.: J. Thorac. Surg., 31 (1956), S. 93 bis 104. — Linell, M. A.: Amer. Rev. Tbc., 74 (1956), 3, S. 410—416. — Lingemann, O.: Medizinische (1956), 48, S. 1714—1716. — Löhr, Hh. u. Scholtze, H.: Fortschr. Röntgenstr., 84 (1956), S. 277—288. — Lydtin, K.: Med. Mschr. (1956), 3, S. 165 bis 176. — Maaßen, H. W.u. Opderbecke, W.: Thoraxchir., 4 (1956), 4, 312—314. — Märki, H. H. u. Tanner, E.: Schweiz. Zschr. Tbk., 13 (1956), 6, S. 483—489. — Mannetti, C. u. Castellani, L.: Arch. Margaliano pat., 11 (1955), S. 645—666. — Martini, H.: Allergie u. Asthma, 2 (1956), 2, S. 95—100. — Matteo ,G. di: Gaz. internaz. med., 61 (1956), S. 196 u. 215. — Meyer, L.: Rev. tbc., Paris, 19 (1955), 10/11, S. 1176. — Meyer, H., Lauener, H. u. Dettwiler, E.: Schweiz. Zschr. Tbk., 13 (1956), 5, S. 420—429. — Miethner, J.: Dtsch. med. J. (1956), S. 78—79. — Müller, R. W.: Tbk.arzt, 10 (1956), 11, S. 701—706. — Myers, A., Boynton, R. E. u. Diel, H. S.: Dis. Chest, 28 (1955), S. 610—637. — Nagorny, H.: Tbk.arzt, 10 (1956), 8, S. 457—461. — Nuti, M. u. Rellini, G.: Riv. Tbc., 3 (1955), S. 392—401. — Omodei Zorini, A. u. Mitarb.: Tbk.arzt, 10 (1956), S. 465. — Osato, S., Tsukawara, H. u. Isawa, Y.: Amer. Rev. Tbc., 74 (1956), 2, S. 258—276. — Ott, A.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), 41, S. 1163. — Overzier, C.: Beitr. Klin. Tbk., 116 (1956), S. 1—4. — Tsutomo Oyama u. Maurice Tatsucka: Amer. Rev. Tbk., 73 (1956), 4, S. 472—484. — Palmer, C. E., Krohn, E. F., Manos, N. E. u. Edwards, L. B.: Publ. health Rep., 71 (1956), 7, S. 633—645. — Patnode, R. A.: Amer. Rev. Tbk., 72 (1955). — Patsch, J.: Wien. med. Wschr., 106 (1956), 25/26, S. 564—567. — Pecora, D. V.: J. Thorac. Surg., S. Louis, 32 (1956), 2, S. 216—225. — Perry, K. M. A.: Brit. J. Tbc., 49 (1955), S. 284. — Petrányi, Gy.: Tbk.arzt, 10 (1956), 12, S. 725—728. — Pfaffenberg, R.: Zschr. tbk., 108 (1956), 6, S. 327—332; Zschr. tbk., 108 (1956), 6, S. 332—335. — Pilgerstorfer, W.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 34, S. 1360—1361. — Prausmüller, K. H.: Wien. med. Wschr., 106 (1956), 35, S. 740—742. — Ravina, A. u. Pestel, M.: Presse Méd., 63 (1955), 79, S. 1637 bis 1639; Presse Méd., 64 (1956), 53, S. 1241—1245. — Reemtsma, K., Clauss, R. H. u. Wylie, R. H.: Amer. Rev. Tbc., 74 (1956), 3, S. 351—357. — Reitter, H.: Langenbeck's Arch. klin. Chir., 281 (1955), S. 273—293. — Renovanz, H.-D. u. Tiburtius, H. F.: Ärztl. Wschr., 11 (1956), 20/21, S. 453—457; Dtsch. med. J., 7 (1956), 13, S. 465—467. — Riemer, E.: Öff. Gesd.dienst, 17 (1956), S. 366—371. — Rink, H.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 1302. — Sartori, C. u. Caliceti, G.: Bronches, 5 (1955), S. 287—307. — Scadding, J. G.: Brit. J. Radiol., 29 (1956), 348, S. 633—641. — Sehm, G.: Allergie u. Asthma, 2 (1956), 3, S. 149—156. — Springer, D. W., Geiger, P. E. u. Langston, H. T.: Amer. J. Roentgenol., 74 (1955), S. 827 bis 849. — Suess, H.: Wien. med. Wschr., 106 (1956), 34, S. 721—722. — Schaub, R.: Beitr. Klin. Tbk., 115 (1956), S. 409—411. — Scheffler, H.: Zschr. Tbc., 107 (1955), 87, S. 91. — Schège, W.: Med. Mschr., 10 (1956), 10, S. 674—677. — Scherrer, M. u. Schmidt, F.: Wien. Zschr. inn. Med., 37 (1956), 3, S. 89—101. — Schmiedel, A.: Tbk.arzt, 10 (1956), 11, S. 685—690. — Schmidt, W.: Tbk.-Bibl. (1956), 91, S. 42. — Schmitz, G.: Beitr. Klin. Tbk., 115 (1956), 2, S. 154—160. — Scholz, D.: Öff. Gesd.dienst, 18 (1956), 8, S. 338—343. — Schubert, R. u. Fischer, W.: Medizinische (1956), 33/34, S. 1129—1133. — Schultz, J. H.: Landarzt, 31 (1955), 30, S. 743—745. — Schwartz, E., Kalter, H. H. u. Leibowitz, S.: Dis. Chest 30 (1956), 5, S. 508. — Stecher, A. A.: Schweiz. med. Wschr. (1956), 12, S. 303. — Steenken, W. u. Wolinsky, E.: Amer. Rev. Tbc., 73 (1956), Nr. 4. — Steinhaeuser, F.: Tbk.arzt, 11 (1957), 1, S. 538—546. — Steinmann, E. P.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), 30, S. 866. — Tiegel, W.: Hippokrates, 27 (1956), 18, S. 586—588. — Trendelenburg, F.: Schweiz. Zschr. Tbk., 13 (1956), S. 528—536. — Trummert, Walter u. Engels, Clemens: Med. Mschr., 10 (1956), S. 684. — Tumminello, B.: Chir. torac., 8 (1955), S. 640—649. — Turiaf, J. u. Rose, Y.: Bronches (1956), 4, S. 407—448. — Tyrell, W. F.: Lancet (1956), S. 821. — Ungár, I., Keszler, P. u. Szarvas, L.: Tbk. kérd. Budap. (1956), 2, S. 53. — Veltmann, G.: Tbk.arzt, 11 (1957), 1, S. 14—19. — Wallas, J. E. u. Pillman, R.: Thorax, 11 (1956), 2, S. 149—159. — Waring, J. J.: J. Amer. Med. Ass., 161 (1956), 14, S. 1368—1371. — Weissmann, H.: Amer. Rev. Tbc., 73 (1956), 6, S. 853—867. — Wendler, J. u. Ewert, E. G.: Zschr. Tbk., 108 (1956), 2, S. 80—92. — Wenzel, M.: Zschr. inn. Med., 11 (1956), 20, S. 935. — Westergren, A.: Dis. Chest, 29 (1956), 4, S. 416. — Will, E.: Medizinische (1956), 41, S. 1460—1462. — Willemijns, F. A.: Mschr. Kindergeneesk, 23 (1955), 12, S. 484. — Wissler, H.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), 48, S. 1359. — Worth, G. u. Heinz, W.: Tbk.arzt, 10 (1956), 6, S. 351 bis 359. — Wurm, K., Reindell, H. u. Heilmeyer, L.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 62. Kongr. (1956), S. 301—310. — Zaoli, G.: Arch. tisiol., 11 (1956), S. 453. — Zerman, R.: Fracastoro, 48 (1955), S. 269—274. — Zubiani, M.: Giorn. ital. tbc., 10 (1956), 3, S. 152. — Zwanenberg, D. F. van, Stewart, C. J., Harding, K. M. u. Gray, S. T. G.: Brit. Med. J., 1 (1956), S. 1464.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. K. Schlapper, Sanatorium Eberbach b. Heidelberg.

Buchbesprechungen

J. Cottet, C. Laroche und A. Varay: **Thérapeutique Médicale.** (Les Grandes Médications.) Aus der „Collection Médico-Chirurgicale à Révision Annuelle"; 1624 S., Editions Méd. Flammarion, Paris 1957. Preis: Hbl. ffr. 10 000,— = ca. DM 120,—.

Der Verlag Flammarion legt hier einen neuen Band seiner Handbuchreihe im Lose-Blatt-System vor, über die wir bereits auf S. 241 des laufenden Jahrgangs der Wschr. berichtet hatten. Über Ausstattung und technische Einzelheiten zu sprechen erübrigt sich daher.

Der vorliegende Band gliedert sich in zwei Hauptteile: in eine umfangreiche Einführung in die Grundlagen der Arzneiverordnung und in eine Reihe von speziellen Kapiteln, die nach Organsystemen unterteilt sind. Das Werk ist sowohl pharmakologisch wie klinisch orientiert; es steht auf einem hohen Niveau. Stärkere Unterschiede zwischen der deutschen und der französischen therapeutischen Schule treten besonders auf dem Gebiet der Herz- und Kreislauferkrankungen hervor (z. B. Digitalis-Strophanthin).

Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*, München.

B. Langenbeck: **Leitfaden der praktischen Audiometrie.** 2. verb. Aufl., 196 S., 52 Abb., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956. Preis: kart. DM 24—.

Der Autor nennt obiges Lehrbuch der praktischen Audiometrie auch in der zweiten Auflage bescheiden nur einen Leitfaden. Die klare Sprache, der logische Aufbau und die umfassende Behandlung der Materie sind die Grundlagen seines hervorragenden didaktischen Wertes, so daß auch der Nichtotologe sich ohne Schwierigkeiten in dieses neue Wissensgebiet einarbeiten kann, das in der neuen Ausgabe ziemlich lückenlos behandelt worden ist. Die zweite Auflage wurde sehr gewissenhaft umgearbeitet und erweitert, wobei kein Abschnitt unberücksichtigt geblieben ist. Sehr angenehm vermerkt der Leser, daß die Abbildungen, von 37 auf 52 vermehrt, in den Text eingefügt worden sind. Zu den wichtigsten, völlig umgearbeiteten Abschnitten gehören bei den Schallempfindungsstörungen der bedeutsame kochleo-apikale und pan-kochleäre C-Typus, das erweiterte Kapitel über das Überhören, das jeder praktisch tätige Ohrenarzt genauest beherrschen muß, die übersichtliche Zusammenfassung in Regeln für die richtige Vertäubung, das Kapitel über die Intensitätsunterschiedswellen und die pathologische Adaptation. Die Theorie der Schalleitungsschwerhörigkeiten hat eine neue, von 9 auf 22 Seiten erweiterte, ausgezeichnete Darstellung erfahren. Völlig neu aber sind die Kapitel „Sprachaudiometrie" und die „Beziehungen der überschwelligen Befunde zueinander", wobei an Hand praktischer Beispiele die verschiedenen überschwelligen Methoden eine Auswertung erfahren haben. In einzelnen Abschnitten, wie jenem der Diagnostik mit Geräuschaudiometrie wird der Rahmen rein lehrbuchmäßiger Darstellung überschritten und werden die wissenschaftlichen Grundlagen einer solchen Diagnostik diskutiert. Da der Autor an der Entwicklung der Audiologie maßgebend beteiligt ist, sind subjektive Aspekte nicht zu umgehen, was jedoch der Gesamtdarstellung keinen Abbruch tut. Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß der „Leitfaden der praktischen Audiometrie" in seiner zweiten Auflage zu einem Buch umgestaltet worden ist, das jeder HNO-Arzt, darüber hinaus aber jeder mit akustischen Fragen beschäftigte Wissenschaftler gelesen haben soll.

Prof. Dr. med. *K. Mündnich*, Oberarzt der Hals-Nasen-Ohren-Univ.-Klinik in München.

W. Ries: **Physiologie und Pathologie der Kapillarpermeabilität unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus.** (Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Neue Folge, Heft 4.) 174 S., 35 Abb. und 52 Tab., Verlag VEB Carl Marhold, Halle a. d. Saale 1956. Preis: Gzln. DM 29,50.

Das Büchlein beschäftigt sich mit einem verhältnismäßig kleinen Teilgebiet angiologischer Probleme beim Diabetes mellitus. Um so überraschter ist der Leser, was er in gedrängter Kürze aus dem Büchlein alles lernen kann. Alle wesentlichen Probleme der Endstrombahn klingen an. Die wichtigsten physiologischen Daten werden mitgeteilt. Die Methoden zur Überprüfung der Kapillarfunktion sind trotz ihrer Kürze so klar dargestellt, daß man danach arbeiten kann. Die Befunde der *Bürger*schen Klinik zur Altersabhängigkeit der Kapillarfunktionen werden in guter Zusammenfassung nochmals dargestellt. Dann folgen sehr gründliche eigene Untersuchungen des Verf. zum Problem der Kapillarpermeabilität in der Altersabhängigkeit. Auf Grund dieser Tatsachen legt der Verfasser eine eigene Theorie über die Permeabilitätspathologie vor, wobei er einen vermittelnden Standpunkt zwischen den Theorien *Eppingers, Rickers* und anderer Experten einnimmt. Schließlich folgt das ebenfalls durch eigene Untersuchungen belegte Kapitel über die Kapillarpermeabilität beim Diabetes mellitus. Durch das *Landis*-Verfahren zeigt der Verf., daß die Kapillarfiltration beim Diabetiker in den meisten Fällen in statistisch echter Weise vermindert ist. Der Verf. führt dieses Verhalten auf ein Steckenbleiben von Eiweißkörpern in der Kapillarwand bei extremer Durchlässigkeitshemmung zurück. Er sieht in der verminderten Permeabilität eine besonders starke Verschlackung der Gefäße, wie sie in physiologischer Weise auch den alternden Organismus befällt. Das wenige, was wir über diese Verschlackung wissen,

wird erwähnt, wobei der gelungene Nachweis von Mukopolysacchariden in den Mikroaneurysmen der Retinalarterien bei Retinopathia diabetica mit Recht besonders herausgestellt wird.

Das Buch ist nicht leicht zu lesen, aber es lohnt sich, es zu lesen. Es stellt eine saubere und beachtliche Leistung dar.

Prof. Dr. med. *Max Ratschow*, Darmstadt.

E. Tanner: **Die Tracheobronchialtuberkulose der Erwachsenen.** (Reihe: Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen, Band 11.) 144 S., 49 Abb. in 118 Einzeldarstellungen, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957. Preis: Gzln. DM 39,60.

Besser als jede Besprechung vermittelt die Bedeutung dieser bemerkenswerten Monographie das Geleitwort, das *Löffler*, Zürich, ihr mit auf den Weg gegeben hat. Das Buch kann entscheidend zu dem allgemein notwendigen Einbau der modernen Bronchologie in die Pathologie und Klinik der Lungenkrankheiten beitragen. Mit diesen Untersuchungsmethoden ist tatsächlich eine Umschichtung unseres Wissens um die Lungentuberkulose und die Lungenerkrankungen, aber auch unseres praktischen Könnens eingetreten, dessen Beherrschung für den Pulmologen selbstverständlich, für den Internisten aber ebenso wichtig ist. Auch der praktische Arzt muß zu den Grundlagen der Methoden ein gewisses Verhältnis haben; er soll die Technik nicht beherrschen, er muß aber Verständnis haben für das, was diese Untersuchungsmethoden leisten. Nur dann wird es zu der Zusammenarbeit kommen, die eine moderne Lungendiagnostik eben einmal erfordert. Mit dem klaren Aufbau und der geschickten Auswahl ausgezeichnet wiedergegebener Abbildungen ist das Buch Tanners besonders geeignet, allgemein und besonders in der Klinik der Tracheobronchialdrüsentuberkulose weiterzuführen. Das Buch verdient wirklich einen großen Leserkreis.

Prof. Dr. med. *K. Lydtin*, München.

Kongresse und Vereine

Gesellschaft für Klinische Medizin, Berlin

Sitzung vom 23. Januar 1957

Stecken, Berlin: **Der Formenkreis der pathologischen Lungenveränderungen unter besonderer Berücksichtigung der Röntgendiagnostik.** Der Vortrag war in drei Hauptabschnitte aufgegliedert. Im ersten Teil wurde eine Übersicht über die in diesen Formenkreis hineingehörenden Krankheitsbilder gegeben. Da es unmöglich war, diese Krankheitsbilder im einzelnen grundlegend an Hand eines umfangreichen eigenen Materials in einem Abendreferat zu interpretieren, beschränkte sich der Referent auf eine eingehende Darstellung der Klinik und Röntgenologie des arterio-venösen Aneurysmas im zweiten und der Lungenvarikosis im dritten Teil. Begründet wurde die Herausstellung der a.v. Aneurysmen mit der Bedeutung der formalen und klinischen Kenntnis dieser Erkrankung im Hinblick auf eine Operation, die nicht nur schlagartig die Beschwerden beseitigt, sondern auch die Gefahr einer Thromboseentzündung verhütet, denn diese ist eine der häufigsten, nicht selten tödlich endenden Komplikationen unbehandelter Fälle. Auf die eingehende Erörterung der Lungenvarikosis wurde Wert gelegt, da eine erhebliche Diskrepanz in der klinischen Bewertung der wenigen Fälle der Weltliteratur und den relativ zahlreichen selbst beobachteten Fällen des Referenten besteht.

In den Formenkreis der pathologischen Lungengefäßveränderungen gehören neben dem a.v. Aneurysma und der Lungenvarikosis die Pulmonalisaneurysmen mannigfacher Genese, die Hämangiome, die Bronchusarteriome, die Sarkome der A. pulmonalis, die einseitige oder partielle Pulmonalishypoplasie, das Fehlen eines Pulmonalishauptastes, die pulmonale Gefäßversorgung von aberrierenden Arterien der Aorta, die zum Bild der sogenannten intralobären Sequestration führen können, die valvuläre Pulmonastenose, der offene Ductus Botalli, die totale und partielle Lungenvenentransposition und die transfissural verlaufenden Gefäße.

An Hand von 7 eigenen Fällen von a.v. Lungenaneurysmen konnten graduell unterschiedlich ausgeprägte pathologische Anastomosen von einer einfachen schleifenförmigen Kommunikation mit nur geringer Ausweitung, über pflaumengroße Aussackungen und rankenangiomartige Verbildungen der a.v.-Verbindung bis zur faustgroßen hämangiomähnlichen Form gezeigt werden. Auf besondere Kriterien der angiographischen Darstellung wurde hingewiesen. Die meisten Fälle konnten mit Hilfe der Tomographie diagnostiziert werden. In den Tomogrammen in zwei Ebenen kamen die zu- und abführenden Gefäße und das Aneurysma in allen Details klar zur Darstellung, so daß dieses diagnostische Vorgehen in den meisten Fällen zur formalen Diagnostik als ausreichend erachtet wird.

Es wurde besonders betont, daß die Schichtdiagnostik bei Verdacht auf einen gefäßpathologischen Prozeß die diagnostische Methode der Wahl ist. Erst wenn hiermit keine ausreichende Klärung zu erzielen ist, ist eine Indikation zur nicht indifferenten Angiographie gegeben.

Während einer Beobachtungszeit von 4 Jahren konnten 17 Fälle von varikösen Lungengefäßveränderungen gesehen werden, die meistens nur geringe, uncharakteristische Symptome aufwiesen. Fast alle waren seit Jahren formal bekannt und wurden fehldiagnostiziert. Es gibt vorwiegend peripher und vorwiegend hilär lokalisierte Formen. Die peripheren wurden im allgemeinen als tuberkulöse Prozesse, seltener als Tumoren angesehen. Fast alle standen unter Tuberkulosefürsorgekontrolle oder waren in Heilstättenbehandlung. Die hilären wurden mit einem M. Boeck, einer Hilustuberkulose, einem Bronchialkarzinom und einer Lymphogranulomatose verwechselt. In zwei Fällen wurden Röntgentiefenbestrahlungen durchgeführt. Vergleichende Betrachtungen von selektiven pneumonangiographischen und tomographischen Bildern zeigten auch hier, daß die Tomographie zur Stellung der formalen Diagnose genügen kann. Besondere Kriterien von varikösen Veränderungen im Schichtbild wurden herausgestellt. Eine ungewöhnliche Form einer in die Vena cava inferior fehleinmündenden, varikösen Vene aus dem Mittel- und Unterlappen, die bei der Angiokardiographie nicht gesehen wurde, konnte mit Hilfe der Schicht in allen Einzelheiten diagnostiziert werden. Die Diagnose wurde durch Sondierung dieser Lungenvene mit dem Herzkatheter durch die Vena cava inferior bestätigt. Als letzter Falle wurde in einem eindrucksvollen Serienphlebogramm ein Obstruktionssyndrom der Vena cava superior auf dem Boden einer alten tuberkulösen narbigen Umschwielung gezeigt. Es gelang die Darstellung eines ausgedehnten Kollateralkreislaufs über die Vena jugularis interna, die Vena suprema zur Vena acygos und weiterhin der paradoxe KM-Abfluß in die Zuflußgebiete zur Vena cava inferior.

Abschließend betonte der Referent die Wichtigkeit der vermehrten Beachtung des Gefäßfaktors bei bestimmten Formen von Lungenverschattungen. Das Wesentliche hierbei ist nach den Erfahrungen an etwa 70 Fällen in einem Zeitraum von 4 Jahren weniger die klinische Bedeutung, da sie in der Mehrzahl symptomarm waren, sondern die Vermeidung der Fehldiagnose mit ihren unnötigen und belastenden therapeutischen Konsequenzen.

(Selbstbericht.)

Oberhessische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, Medizinische Abteilung, Gießen

Sitzung am 9. Januar 1957

H. Meeßen, Düsseldorf: **Die Bedeutung der submikroskopischen Morphologie für das Problem der energetischen Herzinsuffizienz.** Die Methode der Elektronenmikroskopie ist in besonderem Maße geeignet, die Ergebnisse der verschiedenen Methoden der Lichtmikroskopie (Polarisationsmikroskopie, Phasenkontrast- und Interferenzverfahren usw.) sowie der histochemischen und biochemischen Methoden zu ergänzen, zu erweitern und zu vertiefen. Die seit 5 Jahren im Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Düsseldorf durchgeführten elektronenmikroskopischen Untersuchungen mit den Mitarbeitern *Lindner, Poche* und *Schulz* werden in einer Übersicht dargestellt. Zunächst wird auf Probleme der normalen submikroskopischen Struktur eingegangen; im einzelnen wird die submikroskopische Struktur der Glanzstreifen bei Frosch, Meerschweinchen, Hund und Mensch in ihrer verschiedenen räumlichen Anordnung demonstriert. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich ein zellulärer Aufbau des Herzmuskels, und das Problem der energetischen Herzinsuffizienz erweist sich als zelluläres Problem. Dann wird die Struktur der normalen Mitochondrien (Sarkosomen) an denselben Tieren und am Menschen gezeigt und schließlich das endoplasmatische Retikulum des Herzmuskels demonstriert.

Als Beispiel für die Verhältnisse bei einer herabgesetzten Herzmuskelfunktion werden erste Befunde beim Siebenschläfer im Zustand des Winterschlafes und bei verstärkter Leistung an den hypertrophierten Fasern menschlicher Herzohren bei Mitralstenose gebracht. Das Chondriom scheint nach Größe und auch nach seiner topographischen Lagerung bemerkenswerte Beziehungen zur Leistung zu haben. Außerdem wird der Befund des endoplasmatischen

Retikulums erörtert. Die Befunde am Reizleitungssystem, dem nur eine geringe muskuläre Leistung zukommt und das nur wenig Mitochondrien enthält, können leicht in unsere Auffassung eingefügt werden. Das Reizleitungssystem zeigt auch einen zellulären Aufbau, läßt niemals durchgehende Fibrillenstrukturen erkennen und steht in engem Kontakt mit dem Nervensystem. Als Beispiel für Stoffwechselstörungen, die mit einer Ablagerung von Pigmenten einhergehen, werden die Ablagerungen von Lipofuscin im menschlichen Herzmuskel und beim Hund und die Ablagerung von Ceroidpigment in den glatten Muskelfasern des Uterus der Ratte bei Vitamin-E-Mangel demonstriert. Da lichtmikroskopisch gleichsinnige Veränderungen bei Vitamin-E-Mangel am Herzmuskel nachgewiesen wurden, können diese Befunde übertragen werden. Als Beispiel für die energetische Transformation wird die Umwandlung der Mitochondrien nach Gaben von Thyroxin vorgewiesen und auf die Veränderungen an den α-Zytomembranen aufmerksam gemacht. Schließlich wird über Arbeiten berichtet, die durch Zufuhr von Strophanthin beim Frosch und beim Meerschweinchen Veränderungen der submikroskopischen Struktur bewirken. Bei diesen Veränderungen ist teilweise ein Sauerstoffmangel, etwa durch systolischen Herzstillstand, als Ursache zu berücksichtigen, teilweise handelt es sich um energetische Transformationen am schlagenden Herzen zu einem Zeitpunkt, in dem erste elektrokardiographische Veränderungen auftreten. Die Befunde an Mitochondrien, GOLGI-Feld, Kernmembranen, Kern und endoplasmatischem Retikulum werden demonstriert.

Man kann heute schon sagen, daß die submikroskopische Morphologie die Klärung des Problems der primären oder sekundären energetischen Herzinsuffizienz gefördert hat, insbesondere sind strittige lichtmikroskopische Befunde eindeutig entschieden worden. (Erscheint ausführlich an anderer Stelle.) *(Selbstbericht.)*

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Wissenschaftliche Sitzung am 14. Dezember 1956

E. E. Reimer: **Klinische Erfahrungen mit E 39.** Bericht über klinische Erfahrungen mit Aethyleniminchinon bei 20 Patienten, davon 10 ausgewählten Fällen mit verschiedenen Neoplasien und 10 Patienten, die an lymphatischer Leukämie, Myeloblastose, Lymphogranulom und Plasmozytom erkrankt waren. Hinweis auf Schäden an der Granulopoese bei höherer Dosierung. Die Anwendung bei Tumorerkrankungen hatte keinen günstigen Einfluß auf Grundleiden und Metastasen gezeigt. Bei intratumoraler Applikation konnten histologische Zellstrukturveränderungen beobachtet werden. Bei lymphatischen Leukämien traten in einigen Fällen auffallende Zellreduktionen sowie Rückbildung der Manifestation auf. Passagere Ausreifung einer Myeloblastose. Keine faßbaren Resultate bei therapieresistenten sowie insuffizient vorbehandelten Lymphogranulomen. Bei einem γ-Plasmozytom kam es zu einem eindeutigen Anstieg des Albuminanteiles bei Reduktion der γ-Globuline. Abschließend wird vor der unkontrollierten Anwendung wegen Auftreten von Schäden am hämopoetischen Apparate gewarnt.

H. Holzner: **Pathologisch-anatomische Befunde bei mit E-39-Behandelten.** Es wird über Veränderungen bei insgesamt 13 mit E 39 behandelten Fällen berichtet, die am pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien zur Obduktion kamen. Dabei konnten gefunden werden: Gar keine morphologische Beeinflussung bei Lymphadenosen und Myelosen; bei malignen Tumoren ungewöhnlich starke Verfettung der Tumorzellen, umfängliche Nekrosen, starke Fibrose und ungewöhnliche Polymorphie der Geschwulstzellen durch das Auftreten von mehrkernigen und riesenkernigen Tumorzellen. Von anderen Organveränderungen werden insbesondere schwere Knochenmarksschädigungen bis zum völligen Schwund des blutbildenden Gewebes hervorgehoben. Es wird darauf hingewiesen, daß die gefundenen Veränderungen nicht als spezifisch für die E-39-Wirkung angesehen werden können, und daß weiter das vorliegende Untersuchungsmaterial noch kein Urteil darüber erlaubt, ob das E 39 einen wesentlichen Fortschritt gegenüber anderen zytostatischen Mitteln in der Therapie maligner Blastome bedeutet.

Aussprache: L. Schönbauer gibt einen Behandlungsbericht an Hand einer Tabelle über die Beobachtungen von mit E 39 behandelten klinischen Patienten. Es wurde in einem Fall vorübergehend Besserung gesehen. Bezüglich der Lokalbehandlung scheinen gewisse Aussichten vorhanden zu sein, doch ist vorsichtige Beurteilung noch am Platz (Blasentumoren!). (Ref. d. Schriftf.)

K. Fellinger: E 39 hat bisher keinen großen Fortschritt für die Behandlung maligner Tumoren gebracht. Zu einer endgültigen Stellungnahme ist es jedoch zu früh. Das Problem liegt im Finden von Substanzen, die lokal am Tumor genügend Wirkung entfalten, ohne allgemein toxisch zu wirken. (Ref. d. Schriftf.)

A. Pillat: Berichtet über 5 mit E 39 örtlich behandelte Tumoren der Lider: 2 Epitheliome, 2 Naevus-Karzinome und 1 entzündliches Lidrandchalazion. Die örtlich verabreichte Gesamtdosis betrug 6 bzw. 8 mg E 39. Auffallender und schneller Rückgang der beiden Epitheliome innerhalb von 10, bzw. 12 Tagen. 1 Naevus-Karzinom zerfiel nekrotisch, das zweite wurde um die Hälfte kleiner. Auf den entzündlichen Lidtumor hatte E 39 in der gleichen Zeit keinen Einfluß. Die Wirkung des E 39 auf die Lidtumoren war unverkennbar, auf die Epitheliome erstaunlich. Ob es sich hiebei um einen Dauererfolg handelt, ist bei der kurzen Beobachtungszeit von 4 Wochen nicht zu sagen. Rückschließend von der örtlichen Wirkung würde ich E 39 bei allgemeiner Anwendung für bedenklich halten.

F. Mandl: Wir haben am Franz-Josef-Spital im August eine Teamarbeit mit E 39 begonnen, an der fast alle Spitalsabteilungen beteiligt sind. Wir trafen uns mehrmals zu Diskussionen und zum Austausch unserer Erfahrungen und wurden von *H. Kretz* auch über die E 39 Symposien in Deutschland informiert, an denen er teilgenommen hatte und er übernahm mit *Hinterberger* die Kontrolle der Fälle in allen Abteilungen, deren Ergebnisse gemeinsam festgehalten wurden. Wir haben von August bis jetzt 50 Kranke mit E 39 behandelt, die an inoperablen malignen Tumoren verschiedener Organe litten. Bei 30 Kranken kann man von einem vorläufigen Ergebnis der Behandlung sprechen: 15 wurden nicht oder nicht günstig beeinflußt (darunter 2 fast moribunde Fälle und drei Melanosarkome). Trotzdem wurden bei der Obduktion von *Paul* in den befallenen Organen Veränderungen festgestellt, wie sie *Domagk* 1956 beschrieben hat und als „regressiv" ansieht. In 5 Fällen mußte die Behandlung abgebrochen werden .Bei 10 Kranken sahen wir Besserungen insofern, als rein erfahrungsgemäß festgestellt werden konnte, daß sich der Allgemeinzustand bessert, daß Tumoren kleiner werden, daß ein Ca.-Aszites nicht wiederkehrt und vor allem die Schmerzen nachlassen. Am deutlichsten waren die günstigen Veränderungen dann festzustellen, wenn es möglich war, intratumorale Injektionen zu verabreichen. So wurde z. B. ein Sa. des Oberarmes nekrotisch, das sonst eine Enukleation notwendig gemacht hätte. Bei anderen Kranken haben wir in Tumorreste anl. von Radikaloperationen E 39 injiziert, z. B. bei Exstirpation eines Pankreaskopf Ca. Hier können wir natürlich den Effekt vorläufig nicht beurteilen. In manchen Fällen haben wir bei inoperablen Tumoren, um die „Virulenz" zu studieren, einen kleinen Geschwulstteil unter die Haut des Unterarmes inplantiert und konnten dann das weitere Verhalten dieses Tumorteiles mit oder ohne Zytostatika prüfen und beobachten. Im großen und ganzen kann gesagt werden, daß wir natürlich Heilungen nicht sahen, daß manchmal Besserungen zu verzeichnen waren, besonders wenn es möglich war, intratumoral zu injizieren und daß wir es doch der Persönlichkeit *Domagks* schulden, E 39 weiter zu prüfen und über die Ergebnisse weiter zu berichten.

A. Sattler: Ich stimme mit *Reimer* überein, daß die therapeutischen Erfolge mit E 39 bei malignen Primärtumoren gering sind oder fehlen. Ich möchte aber auf die Gruppe der Pleurakarzinosen hinweisen, wo uns bei exakter und möglichst frühzeitiger thorakoskopischer Diagnose, gleichzeitig angewandter intravenöser und intrapleuraler Applikation Erfolge beschieden sein können, wie vom pathologisch-anatomischen Standpunkt eben hinsichtlich der Karzinose des Peritoneums festgestellt wurde. Bericht über eine totkranke 47j. Frau nach Mammaamputation vor zwei Jahren, wo ein hochgradiger beiderseitiger Pleuraerguß total evakuiert, die Ätiologie durch Thorakoskopie und Probeexzision sichergestellt wurde und wo es gelang, bei einer Gesamtdosis von 400 mg E 39, hievon je 40 mg intrathekal, beide Pleurahöhlen auszutrocknen und den pleuralen Prozeß zur Ruhe zu bringen. Gutes Befinden bei Entlassung nach 5monatigem Spitalaufenthalt, keine Dyspnoe mehr, völliges Schwinden des sonst therapierefraktären, paroxysmalen Hustenreizes. Empfehlung der pleuralen Biopsie bei allen ätiologisch unklaren Ergüssen, zwecks Vermeidung von Fehldiagnosen. Ermöglichung der Frühdiagnose und Frühbehandlung.

J. Kretz: Die Chemotherapie mit E 39 ist ein Problem der Toxizität nicht nur des E 39, sondern auch bezgl. der toxischen Zerfallsprodukte des Tumors. Dies bedingt auch das unterschiedliche Verhalten bei intravenöser oder lokaler Applikation. Nach *Domagk* genügt eine Schädigung der Karzinomzellen, so daß eine Kanzerostase, eine Latenz des Tumors zustande kommt. Man wird trachten müssen, mit möglichst geringen, aber noch wirksamen Dosen zu behandeln. Wichtig ist die lokale Applikation. Es schädigt das Knochenmark nicht, auch wenn 100 mg und mehr in ein Magenkarzinom injiziert werden. Es kann E 39 durch die Pfortader injiziert werden, und auch in die Arteria femoralis bei Tumoren der Extremitäten oder in die Arteria carotis interna bei Hirntumoren. Es werden aus der Prosektur des Kaisers-Franz-Josef-Spitales

(*F. Paul*) von *Busch* angefertigte Diapositive von mit E 39 behandelten Patienten vorgezeigt. Es zeigten sich bizarre Zellformen mit Riesenzellbildungen bei einem peroral mit 180 mg E 39 behandelten Kranken mit Rezidiv nach Magenkarzinom weitgehende Rückbildungen des Tumorgewebes bei Metastasen nach Myosarkom des Uterus und Lebermetastasen bei Karzinosarkom des Uterus wobei die Leberzellen trotz hoher Dosierung (740 mg i.v.) intakt bleiben. Die lokale Injektion von 25 mg E 39 in die Lymphdrüsenmetastasen eines Larynxkarzinoms führte zu weitgehendem Schwund des Karzinomgewebes, von dem nur einige Zellnester zurückblieben. Wir stehen erst im Beginn dieser sehr wirksamen Behandlung und müssen eine optimale Anwendung herausfinden. Im Vergleich mit den bisherigen Chemotherapeutizis stellt E 39 zweifellos einen Markstein in der Chemotherapie der malignen Tumoren dar.

K. Prausmüller: Eine Pleuritis carcinomatosa, die nach einer ablatio mammae vor 3 Jahren (wegen eines soliden zirrhös. Ca.) gleichzeitig mit Hautmetastasen im Operationsgebiet auftrat und lebensbedrohliche Verdrängungserscheinungen machte, konnte mit intravenösen Dosen von E 39 zu 25 mg pro die beherrscht werden. Während ursprünglich mehrmals wöchentlich punktiert werden mußte, ist der Pleuraraum jetzt trocken. In die Hautmetastasen injiziertes E 39 bewirkte einen signifikanten Rückgang derselben. Vorher verabfolgtes N-Lost zeigte keinen Effekt. Ein Leukozytensturz konnte mit kleinen Bluttransfusionen beherrscht werden. Eine 36j. Frau mit einem Lymphoepitheliom des Epipharynx wurde zunächst mit 12 000 r bestrahlt, und der Tumor bildete sich vollkommen zurück. 1½ Jahre später traten beiderseits submandibulär mächtige Lymphknotenmetastasen auf und gleichzeitig fanden wir in beiden Lungen rundliche Infiltrate von Kirschgröße, die zunächst für entzündliche Veränderungen gehalten wurden, auf wiederholte antibiotische Kuren und auf Chemotherapeutika jedoch nicht reagierten. Nach Verabfolgung von 200 mg E 39 bei einer Tagesdosis von 100 mg i.v. kam es zu einer auffallend raschen Rückbildung der Lungenmetastasen, nach 400 mg zu einer Rückbildung der Lymphknoten am Hals. Die Patientin konnte den Kopf frei bewegen, was früher nur eingeschränkt möglich war, die ursprünglich starken Schmerzen im Thorax ließen nach und der Allgemeinzustand besserte sich zusehends. Erst bei einer Gesamtdosis E 39 von 400 mg kam es zu einem Leukozytensturz bis auf 1500 Zellen, wobei das Verhältnis der einzelnen Zellarten ungestört erhalten blieb. Absetzen von E 39 und eine kleine Bluttransfusion führten auch hier zu einer langsamen Erholung des Blutbildes.

Suess: An der Abteilung für tuberkulöse Erkrankungen des Krankenhauses der Stadt Wien-Lainz wurden bisher 13 Patienten mit E 39 behandelt. Es handelt sich u. a. um 2 Bronchus-Karzinome mit Einwachsen von Tumorgewebe in die Trachea. In beiden Fällen mußte wegen Erstickungsgefahr intratracheale operative Ausräumung durchgeführt werden. Wir haben dann die Behandlung mit E 39 begonnen. Neben der intravenösen Anwendung haben wir das Mittel auch inhalieren lassen. Aerosolierung ist wegen der kurzen Haltbarkeit der Lösung nicht möglich. Die Versprayung herkömmlicher Art erfolgt jedoch schnell genug.

In beiden Fällen ist nach bisher 3 bzw. 4 Monaten nicht wieder ein stärkerer Stridor oder Erstickungsgefahr aufgetreten. Im ersten Fall ist es jedoch zur Ausbildung einer Ösophagusfistel gekommen. Der zweite Patient ist in gutem Allgemeinzustand; der intrapulmonale Befund zeigt röntgenologisch und klinisch Progredienz. Hier haben wir 485 mg E 39 verabreicht. Wir sind geneigt, diesen relativ günstigen Verlauf wenigstens teilweise dem neuen Medikament und vielleicht auch der Applikationsform zuzuschreiben. Mehrere Patienten gaben spontan an, während der intravenösen Injektion von E 39 den Geschmack nach Haselnüssen zu empfinden.

E. Bauer: Ich muß vorwegnehmen, daß wir durchwegs nur inoperable Fälle mit E 39 behandelt haben. Es waren 7 Karzinome und 3 Sarkome im Halsbereich und ihre Metastasen. Auf intravenöse Anwendung des E 39 konnten wir keinerlei Besserung feststellen, jedoch sahen wir bei der gezielten, lokalen Applikation makroskopisch und mikroskopisch äußerst bemerkenswerte Veränderungen. Die harten, derben Lymphknotenpakete im Halsbereich nahmen rapid an Größe zu, erweichten zentral, wobei gleichzeitig ein kollaterales Ödem auftrat. Nach der Eröffnung derartiger Abszeßhöhlen entleerten sich Unmengen nekrotischer Massen. Histologisch zeigten die Abszeßwände intensivste entzündliche Infiltration, die tief in die umgebende Muskulatur hineinreichte, mit ausgedehnten Nekrosen. Bei einzelnen Fällen war dieses Gewebe vollkommen frei von karzinomatösen Elementen, bei anderen Präparaten fanden sich noch ganz vereinzelt Verbände von Karzinomzellen, die aber deutlich regressive Veränderungen aufwiesen. Ausgedehnte Bindegewebsbildungen konnten beobachtet werden. Welche Dosierung notwendig ist, um das Tumorgewebe zu zerstören, ohne daß gesundes Gewebe geschädigt wird, das wissen wir heute noch nicht, das festzustellen, wird unsere weitere Aufgabe sein. Zu große Nekrosen führen eo ipso durch ihre Toxizität wieder zum letalen Ausgang analog der Röntgenbestrahlung. Im Vergleich zu dieser aber hat das E 39 unbedingt den Vorteil, daß es lange Zeit hindurch angewendet werden kann. Es ist sogar wahrscheinlich die niedrige Dosierung — über lange Zeit erstreckt — weniger gefährlich und wirksamer.

W. Denk: Wir haben am Krebsforschungsinstitut gemeinsam mit *Karrer* therapeutische Versuche mit E 39 bisher nur am Ehrlich Aszitestumor vorgenommen, und zwar im Sinne eines Modellversuches zur Rezidivprophylaxe. Wenn auch die Versuche bisher noch nicht abgeschlossen sind, können wir doch nach den bisherigen Beobachtungen feststellen, daß die therapeutische Breite sehr gering ist. Trotz Anwendung hoher Dosen war eine Einwirkung auf das Ehrlich Karzinom nicht zu konstatieren. Die mit E 39 behandelten Tiere zeigten sehr starken Gewichtsverlust als Zeichen der Intoxikation. Ob andere Tumorarten besser reagieren, werden erst weitere Vesuche zeigen. In Anbetracht der geringen therapeutischen Breite des E 39 werden wir nicht allzuviel erwarten können.

D. W. Krüger, Bad Ischl, a. G.: **Behandlung von Hirntumoren mit Kobalt 60.** Sowohl die operative Behandlung als auch die Röntgenbestrahlung der bösartigsten Hirngeschwülste — der Glioblastome — ist bis heute so gut wie aussichtslos. Die Bestrahlung mit radioaktivem Kobalt 60 direkt im Tumorbett erscheint wesentlich aussichtsreicher. Das Kobalt wird aus Strahlenschutzgründen erst nach völligem Wundschluß eingeführt und dann nach etwa 20 bis 24 Stunden entfernt. In dieser Zeit werden etwa 6 500 r appliziert. Bisher wurden 7 Kranke in dieser Weise behandelt. Auffallend sind postoperativ der wesentlich bessere Allgemeinzustand der Kranken, offenbar eine Folge des nicht zur Entwicklung kommenden Hirnödems. Die Überlebenszeiten sind nach *Klar*, Heidelberg, erheblich länger (z. Z. bis zu 3 Jahren!!), so daß die Kobalttherapie anzuraten ist.

Aussprache: K. Holub: Es ist sehr erfreulich, daß *Krüger* die Ergebnisse von *Klar* bestätigen konnte, mindestens was den unmittelbaren postoperativen Verlauf betrifft. Dies ist bemerkenswert, weil sich *Tönnis* 1954 skeptisch bezüglich der Zukunftsaussichten der Methode äußerte. Leider konnte ich diese Diskussionsbemerkung bis jetzt noch nicht schriftlich niedergelegt finden.

(Selbstberichte.)

KLEINE MITTEILUNGEN

Tagesgeschichtliche Notizen

— Für ausländische Ärzte wurden 10 Planstellen an den Pariser Krankenhäusern neu geschaffen, später soll diese Zahl auf 20—25 erhöht werden. Während bisher eine bezahlte und verantwortliche Tätigkeit für Ausländer praktisch unmöglich war, können nunmehr (nach Zustimmung des zuständigen leitenden Abteilungsarztes) an ausländische Ärzte mit perfekten Sprachkenntnissen und etwa 2—3jähriger Berufserfahrung die Funktionen eines „interne des hôpitaux" übertragen werden. Vgl. hierzu „Münch. med. Wschr." 96 (1954), S. 171 und 98 (1956), S. 1368. — Die Stellen werden jeweils zum 1. Oktober vergeben. Bewerbungen bearbeitet das Secrétariat du Collège de Médecine; 159, rue de Sèvres, Paris XV.

— Studienfahrten deutscher Akademiker. Prof. Kutscher wiederholt die Kreuzfahrt „Das klassische Griechenland und seine Inselwelt" (Venedig, Korfu, Katakolon—Olympia, Kreta, Rhodos—Lindos, Delos, Mykonos, Nauplia—Epidaurus—Tiryns—Mykene, Piräus—Athen, Itea—Delphi, Venedig) mit dem wiederum eigens gescharterten Dampfer „Hermes" vom 22. September bis 4. Oktober 1957. Außerdem findet vom 7. bis 28. Oktober eine Reise durch Westspanien und Portugal (Madrid, Toledo, Avila, Salamanca, Porto, Coimbra, Tomar, Alcobaca, Batalha, Lissabon, Setubal, Sevilla, Algeciras) im Autobus statt. Die Anreise erfolgt im Flugzeug, die Heimreise von Gibraltar über Barcelona und Neapel nach Genua mit dem 30 000 BRT großen „Giulio Cesare". Im Winter geht vom 1. Januar bis 17. Februar 1958 eine große Fahrt „Auf den Spuren

Hemingways" nach Tanganyika, Kenia und Uganda. Auskunft und Programme durch: Studienfahrten deutscher Akademiker Prof. Dr. Artur Kutscher, München 13, Habsburger Platz 1.

— Die Max-Planck-Gesellschaft hat für das Geschäftsjahr 1957/58 ein Budget von 43 Millionen DM vorgesehen, davon 28,6 Millionen aus Zuschüssen der Bundesländer.

— Ein Feriendorf für Familien mit beschränktem Einkommen wird in der Lüneburger Heide entstehen (einfach ausgestattete Häuschen, etwa im Stil der Jugendherbergen). — Weitere Feriendörfer sind in ruhigen und landschaftlich schönen Gegenden Westdeutschlands geplant.

— Eine neue chirurgische Klinik mit 420 Betten wurde von der Stadt München im Krankenhaus rechts der Isar (München-Haidhausen) eröffnet. Der mit einem Aufwand von 5,9 Millionen errichtete Bau ist die derzeit modernste Klinik in der bayerischen Hauptstadt. Das Krankenhaus rechts der Isar soll in der Folgezeit noch weiter modernisiert und vergrößert werden, wofür die Stadt mehr als 16 Millionen DM ausgeben will.

— Elektronenthermometer zum Fiebermessen: Japanische Physiker haben eine neue Form eines Thermometers auf Elektronenbasis konstruiert, welches jetzt in Tokio in den Handel gebracht wird. Eine münzengroße Metallfläche wird an die Haut des Patienten angelegt. Unmittelbar danach kann die Temperatur des Patienten auf einer Skala abgelesen werden. An Genauigkeit soll das neue Elektronenthermometer den gebräuchlichen Quecksilberfiebermessern um das 50fache überlegen sein.

— Metrisches System in der britischen Pharmakopoe: Bis zum Jahre 1963 soll in England für Maße und Gewichte im Arzneiwesen das Dezimalsystem eingeführt sein. Die Abschaffung von Unze, Grain und anderen Einheiten, die sich insbesondere auch im medizinisch-wissenschaftlichen Schrifttum sehr nachteilig auswirkten, erfordert allerdings noch eine Reihe von Gesetzesänderungen.

— Der 2. Internationale Kongreß für Sozialmedizin wird von der Internationalen Föderation für Hygiene und Präventivmedizin, der Österreichischen wissenschaftlichen Gesellschaft für Sozialmedizin und der Österreichischen Ärztekammer vom 30. Mai bis 2. Juni 1957 in Wien veranstaltet. Kongreßthema: Universität und öffentliche Gesundheit, Stellung und Aufgabe der Universität. Für den 1. Juni ist eine freie Diskussion vorgesehen über den klinischen Lehrbetrieb mit seinen Beziehungen zu folgenden Themen: 1. Arbeitskreis: Wohlfahrt für Mutter und Kind, Familie, Schule, klinische Schwangerenfürsorge und Mütterberatung. 2. Arbeitskreis: Beruf, Freizeit, Sport, Überanstrengung. 3. Arbeitskreis: Volksschäden, Medizinische Statistik, Volksaufklärung, Presse. 4. Arbeitskreis: Versehrtheit, Alter, Rehabilitation, Flüchtlingsproblem, Rentensucht. Anmeldungen an das Sekretariat des Kongresses für Sozialmedizin, Wien I, Weihburggasse 10-12, unter Mitteilung des Arbeitskreises, an dem die Teilnahme erwünscht ist. Kongreßgebühr ö. Schilling 100,—, für Mitglieder Teilnahme frei.

— Die Gesellschaft zur Erforschung des vegetativen Systems, Wien, veranstaltet gemeinsam mit der Österreichischen Dermatologischen Gesellschaft ein Symposion über das neurovegetative System der Haut des Menschen vom 30. Mai bis 1. Juni 1957 in Wien. Hauptthemen: Normale Anatomie, Physiologie und Histochemie, pathologische Anatomie, spezielle Pathologie des neurovegetativen Systems der Haut. Auskünfte durch das Sekretariat: II. Univ.-Hautklinik, Wien IX, Alserstr. 4.

— 6. Wissenschaftliches Kolloquium in der Weserberglandklinik Höxter am 1. und 2. Juni 1957 über die Themen Allergie, Entzündung und Eiweißstoffwechsel und Fokalinfekt. Anmeldungen bei Prof. Dittmar, Höxter (Weser), Weserberglandklinik.

— Der V. Internationale Kongreß für Therapie findet vom 4. bis 6. Juni 1957 in Utrecht statt. Hauptthemen: die neuesten Untersuchungen auf dem Gebiete der Nebennierenrinden-Hormone, Krankheiten des zentralen Nervensystems, Zytolytika und Zytostatika. Auskunft: Sekretariat des Kongresses, Vondellaan 6, Utrecht/Niederlande.

— Vom 6.—8. Juni 1957 findet an der Med. Univ.-Klinik Freiburg i. Br. unter Leitung von Prof. Dr. Heilmeyer ein Symposion über Funktionsdiagnostik des Herzens statt. Die Themen lauten: Die Bedeutung der Elektrokardiographie und Vektorkardiographie, der Röntgenologie, der Spiroergometrie und anderer Methoden für die Funktionsdiagnostik des Herzens. Referenten: Büchner, Linzbach, Schaefer, Wezler, Bauereisen, Knipping, E. A. Müller, Zdansky, Reindell und Klepzig. Beschränkte Teilnehmerzahl. Auskunft Doz. Dr. Klepzig, Med. Univ.-Klinik Freiburg i. Br.

— Die Jahrestagung 1957 der Arbeitsgemeinschaft der Laboratoriumsärzte Deutschlands findet vom 11. bis 15. Juni wieder in Würzburg statt. Hauptthemen: Laboratoriumsdiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen mit bes. Berücksichtigung von Radiojod-Test und Grundumsatz; Klinische und forensische Probleme der Blutgruppenserologie. Außerdem erfolgt Bericht der Methodischen Jury über Prüfungsergebnisse der Papierelektrophorese. Am 12. Juni findet eine Mitgliederversammlung mit Neuwahl der Vorstandschaft statt. Auskünfte bei der Tagungsleitung: Dr. Dr. Ruppert, Würzburg, Domstr. 21/23.

— Internationale Arbeitstagung über Fragen der Hygiene des Kindes- und Jugendalters vom 25.—27. Juni 1957 in Berlin. Der Einfluß der Umwelt auf die Entwicklung des Kindes und Jugendlichen. 1. Tag: Säugling und Kleinkind: 1. Hygiene und Psychohygiene der Entwicklung. 2. Hygienische Fragen bei der Erziehung in der Familie und in Kindereinrichtungen. 3. Bau und Einrichtung von Krippen und Heimen. 4. Freie Themen. 2. Tag: Schüler: 1. Fragen der geistigen und körperlichen Entwicklung. (Entwicklung der körperlichen Leistung.) 2. Zur Hygiene und Psychohygiene des Unterrichts. 3. Hygienische Fragen beim Bau und der Einrichtung von Schulen. 4. Freie Themen. 3. Tag: Jugendliche in Ausbildung und Beruf: 1. Berufsberatung und gesundheitliche Charakteristik der Berufe. 2. Arbeitshygienische Normen. 3. Erziehung zu einer gesunden Lebensführung. 4. Freie Themen. Die Tagung soll dazu beitragen, einen Erfahrungsaustausch zwischen Ost und West zu ermöglichen. Kongreßsprache: Englisch, Russisch, Deutsch. Sekr.: Arbeitsgemeinschaft der Sozialhygieniker in der DDR, Vorsitzender Prof. Dr. Winter, Berlin W 8, Neue Wilhelmstraße 15.

— Die 7. Tagung der Nobelpreisträger — 3. Tagung der Mediziner — wird vom 1. bis 5. Juli 1957 in Lindau im Bodensee stattfinden. Bisher haben ihr Erscheinen zugesagt: Prof. Georg von Hevesy, Stockholm, der über „Krebsanämie", und Prof. Cornelius Heymans, Gent, der über „Die reflektorische Regulierung der Atmung" sprechen wird. Ferner Prof. Henrik Dam, Dänemark, Prof. Dr. H. A. Krebs, Oxford, Prof. Hans von Euler-Chelpin, Schweden, Prof. Werner Forßmann, Bad Kreuznach, Prof. Adolf Butenandt, München, Prof. H. J. Muller, Bloomington, Prof. William P. Murphy, Boston, Prof. W. M. Stanley, Berkeley, u. Prof. S. A. Waksman, New Brunswick.

— Die Sommertagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin findet am 5. und 6. Juli 1957 in Bad Oeynhausen unter Leitung von Prof. Delius statt.

Geburtstag: 70.: Prof. Dr. med. G. Katsch, Ordinarius für Innere Medizin und Direktor der Medizinischen Klinik in Greifswald, am 14. Mai 1957.

Hochschulnachrichten: München: Dr. med. Johannes Lang, wiss. Assistent am Anatomischen Institut, wurde zum Priv.-Doz. für „Anatomie" ernannt. Dr. med. Hans Werner Pabst, wiss. Assistent am Institut und der Poliklinik für physikal. Therapie und Röntenologie, wurde zum Priv.-Doz. für „Physikalische Medizin" ernannt. — Dr. Wolfgang Felix wurde zum Priv.-Doz. für „Pharmakologie und Toxikologie" ernannt.

Würzburg: Zu Priv.-Doz. ernannt wurden die Wissenschaftlichen Assistenten Dr. med. Gerhard Heinrich für Chirurgie, Dr. med. Ewald Wüstenfeld für Anatomie, Dr. med. Rudolf Schautz für Chirurgie.

Todesfälle: Prof. Dr. Gerhard Stroomann, Chefarzt des Sanatoriums Bühlerhöhe, ist am 10. April 1957, 70j., verstorben. — Dr. Lorenz Geisenhofer, Gynäkologe in München und Besitzer einer Privatfrauenklinik, verstarb am 12. April 1957, 62j.

Beilage Lehrer der Heilkunde 1957: Dieser Nummer liegt das Blatt Freiburg bei. Text von Prof. Dr. Dr. J. Schumacher.

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich **DM 6.40**, für Studenten und **nicht vollbezahlte Ärzte DM 4.80** vierteljährlich zuz. DM 1.— Postgebühren. In der **Schweiz** Fr. 10.— einschl. Postgeld; in **Österreich** S. 40.— einschl. Porto; in den **Niederlanden** hfl. 5.80 + 2.35 Porto; in **USA $** 1.55 + 0.65 Porto; **Preis des Heftes DM 1.—.** Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Alle 8 Tage erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Photokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 66767. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 896096. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26, Tel. 593927. Postscheck München 129, Postscheck Bern III 19548 und Postscheck Wien 109305, Konto 408264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. **Druck:** Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.